

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA**



**PREVALENCIA, ETIOLOGIA Y EVOLUCIÓN  
DE LA OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA EN  
LA ENFERMEDAD CELIACA DE  
DIAGNÓSTICO EN LA EDAD ADULTA**

Memoria que presenta D. Álvaro García-Manzanares Vázquez de  
Agredos para optar al grado de Doctor en Medicina por la  
Universidad Autónoma de Madrid.  
Madrid, 2012.



Este trabajo ha sido desarrollado en la Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Mancha Centro y la Sección de Aparato Digestivo del Hospital General de Tomelloso (Ciudad Real), en colaboración con la Unidad de Apoyo a la Investigación y Formación del Complejo Hospitalario Mancha Centro.

El presente trabajo ha sido tutelado por el Profesor Dr. D. José Miguel Cano López, del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y dirigido por el Dr. D. Alfredo José Lucendo Villarín.

Para Mónica,  
Para mi familia,  
y para TÍ que estás por llegar

# **AGRADECIMIENTOS**

Mi más sincera gratitud a todos aquellos que han hecho posible este trabajo:

En primer lugar agradecer a todos los pacientes que han accedido voluntaria y desinteresadamente a participar en este estudio, sin ellos nada de esto sería posible. Destacar a Cristina y Tania que fueron la manzana que despertó nuestra curiosidad. Y especialmente a Eugenia (fallecida tres años después de iniciado este estudio por un linfoma intestinal), sirva este trabajo para ayudar en el futuro a que casos como el tuyo no vuelvan a suceder.

A mis padres y a mi hermano, por ayudarme en los difíciles inicios de la medicina, y porque gracias a ellos soy la persona que soy.

Al servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, por esos cuatro años inolvidables de formación en la medicina y la vida, por ser mis padres en la medicina y los que me engendraron y educaron desde el principio.

A mis compañeros de Endocrinología y Nutrición del Hospital General La Mancha Centro, los que están y los que pasaron, por generar un excelente ambiente de trabajo que hace la clínica más sencilla.

Al Profesor Dr. José Miguel Cano López, Jefe de Sección de Aparato Digestivo del Hospital Universitario La Paz y tutor de esta Tesis, por haber facilitado en todo momento la consecución de este proyecto y por sus sabios consejos.

Al Dr. José María Tenias Burillo, y a toda la Unidad de Apoyo a la Investigación del Complejo Hospitalario La Mancha Centro (en especial a la Dra. Carmen Román y Ángel Arias), por su disponibilidad y su exhaustivo trabajo desde la concepción de este trabajo en sus inicios hasta el último punto y final de esta tesis.

En especial agradecer al Dr. Alfredo J. Lucendo Villarín, mi director de Tesis, por su inquietud, el origen de todo. Por todo su apoyo, su trabajo incansable y su constante positivismo, por todas las horas de ocio que le he robado a él y su familia. Por hacer fácil lo que no lo es.

Por último a Mónica, porque sólo tú sabes y has sufrido todas las horas de trabajo de esta tesis, siempre regalando sabios y sensatos consejos, y motivándome en los momentos difíciles, y sacrificándote, y todo con una sonrisa.

Y por supuesto a TÍ, al que estoy deseando conocer y que seguro que llenarás las horas que la conclusión de esta tesis deja vacías de contenido.

# INDICE

- ABREVIATURAS .....	11
- INTRODUCCIÓN.....	14
1. ENFERMEDAD CELIACA. DEFINICIÓN .....	15
2. BREVE HISTORIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA. ....	16
3. EPIDEMIOLOGÍA.....	17
3.1. Grupos de riesgo. ....	19
3.2. Dermatitis herpetiforme. ....	20
3.3. Diabetes mellitus tipo 1. ....	20
3.4. Tiroiditis autoinmune.....	21
3.5. Déficit selectivo de IgA. ....	21
3.6. Otras enfermedades autoinmunes.....	21
3.7. Síndrome de Down.....	21
3.8. Enfermedad hepática. ....	21
3.9 Intolerancia primaria a la lactosa .....	22
4. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA. ....	22
5. FORMAS CLÍNICAS ENFERMEDAD CELIACA. ....	24
5.1. Enfermedad celiaca clásica.....	24
5.2. Enfermedad pauci o monosintomática. ....	25
5.3. Enfermedad celiaca silente. ....	25
5.4. Enfermedad celiaca latente. ....	25
5.5. Enfermedad celiaca potencial. ....	26
5.5. Enfermedad celiaca refractaria. ....	26
5.6. Sensibilidad al gluten. ....	26
6. DIAGNÓSTICO .....	26
6.1. Pruebas serológicas.....	26
6.2. Biopsia de intestino delgado .....	28
6.3. Anatomía patológica .....	30
6.4. Actitud diagnóstica .....	32
6.5. Diagnóstico precoz enfermedad celiaca. Algoritmos diagnósticos...	34



<b>7. COMPLICACIONES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS.....</b>	<b>36</b>
7.1. Implicaciones nutricionales .....	36
7.2. Manifestaciones orales.....	38
7.3. Trastornos endocrinos .....	39
7.4. Hipertransamitenasemia secundaria .....	39
7.5. Osteoporosis.....	40
7.6. Trastornos ginecológicos y de fertilidad .....	40
7.7. Enfermedades neurológicas .....	40
7.8. Enfermedad celiaca refractaria .....	41
<b>8. TRATAMIENTO .....</b>	<b>42</b>
8.1. Causa fracaso dieta sin gluten.....	45
8.2. Opciones terapéuticas futuras para la enfermedad celiaca.....	45
<b>9. OSTEOPOROSIS: MARCO CONCEPTUAL .....</b>	<b>46</b>
9.1. Prevalencia.....	47
9.2. Tipos osteoporosis y características.....	47
9.3. Etiología. ....	48
9.4. Factores de riesgo. ....	51
9.5. Diagnóstico .....	51
9.6. Predicción riesgo absoluto de fractura. Herramienta FRAX.....	53
<b>10. ENFERMEDAD CELIACA Y OSTEOPOROSIS.....</b>	<b>56</b>
10.1. Etiopatogenia de la osteoporosis en la enfermedad celiaca .....	58
10.2. Riesgo de fractura en la enfermedad celiaca .....	60
10.3. Tratamiento osteoporosis en la enfermedad celiaca .....	62
<b>- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>64</b>
<b>- OBJETIVOS.....</b>	<b>67</b>
<b>- PACIENTES MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>69</b>
1. Diseño del estudio .....	70
2. Sujetos de estudio .....	70
3. Variables y fuentes de información .....	72
4. Estrategia de análisis .....	77

5. Dificultades y limitaciones del estudio.....	78
6. Aspectos Éticos.....	79
7. Consulta de archivos y material bibliográfico.....	79
8. Cronograma de las determinaciones y actuaciones.....	79
<b>-RESULTADOS.....</b>	<b>80</b>
1. Participantes, datos demográficos y síntomas.....	81
2. Histopatología de las biopsias duodenales según estadios de Marsh. ....	83
3. Parámetros analíticos al diagnóstico de la enfermedad celiaca. ....	84
4. Densitometría mineral ósea.....	87
5. Riesgo de fracturas óseas en pacientes celíacos adultos (FRAX®). ....	88
6. Relaciones entre la lesión mucosa duodenal, la DMO y los parámetros nutricionales. ....	88
7. Relaciones entre el hábito de fumar y los parámetros de densitometría ósea y marcadores séricos de remodelado óseo. ....	93
8. Parámetros nutricionales tras 6 y 12 meses de DSG.....	93
9. Evolución situación ósea tras 12 meses de tratamiento con DSG, calcio y vitamina D. ....	98
<b>-DISCUSIÓN.....</b>	<b>99</b>
1. Aspectos demográficos de la serie estudiada. ....	103
2. Situación nutricional inicial y evolución con la dieta sin gluten. ....	105
3. Situación ósea inicial y posibles factores asociados. ....	107
4. Evolución densitométrica y de marcadores séricos.....	113
5. Limitaciones del estudio. ....	114
6. Aplicabilidad y futuras investigaciones.....	114
<b>-CONCLUSIONES.....</b>	<b>115</b>
<b>-RESUMEN.....</b>	<b>119</b>
<b>-BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>124</b>
<b>-ANEXO I. ACTIVIDAD CIENTÍFICA .....</b>	<b>151</b>
<b>-ANEXO II. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>157</b>

# **ABREVIATURAS**

**ADA:** Asociación Americana de Diabetes.

**AACE:** American Association of Clinical Endocrinologists.

**AAITG:** Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de clase IgA.

**AGA:** Anticuerpos anti-gliadina.

**DECIDE:** Determining Efficacy: Comparison Of Initiating Denosumab vs alEndronate.

**DEXA:** densitometría ósea mediante absorciometría dual de rayos X.

**DH:** Dermatitis herpetiforme.

**DM:** Diabetes Mellitus.

**DMO:** densidad mineral ósea.

**DSG:** dieta sin gluten.

**EFG:** especialidad farmacéutica genérica.

**EMA:** Anticuerpos antiendomisio.

**ESPGHAN:** European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

**FREEDOM:** Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months.

**FPT:** Fracture Prevention Trial.

**FRAX:** Fracture Risk Assessment Tool.

**GH:** Hormona de crecimiento.

**HLA:** Sistema de antígenos leucocitarios humanos.

**IG:** inmunoglobulina.

**IGF-1:** somatomedina C.

**IL:** Interleuquina.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**ISCD:** International Society for Clinical Densitometry.

**MHC:** Complejo mayor de histocompatibilidad.

**NOF:** National Osteoporosis Foundation.

**NTx:** Telopéptido N-animo terminal del colágeno tipo I.

**OPG:** osteoproteogélica.

**OS:** Osteoporosis.

**OT:** Osteopenia.

**PCR:** Proteína C reactiva.

**PPM:** partes por millón.

**PROOF:** Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures.

**PTH:** paratohormona.

**USPSTF:** US Preventive Services Task Force.

**WHI:** Women's Health Initiative.

# INTRODUCCIÓN

## 1. ENFERMEDAD CELIACA. DEFINICIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico de naturaleza autoinmune que afecta a individuos genéticamente predispuestos, desencadenado y mantenido por una intolerancia permanente al gluten presente en la dieta, que altera primariamente, aunque no de manera exclusiva, al tubo digestivo.

El gluten es el conjunto de proteínas presentes en un grupo de cereales que incluyen gliadina (en el trigo), secalina (en el centeno), hordeína (en la cebada y también en el triticale – híbrido de trigo y centeno–), principalmente. En la fisiopatología de la EC, la ingesta de gluten genera un proceso inflamatorio crónico que afecta a la mucosa y submucosa del intestino delgado que se manifiesta con síntomas a nivel local principalmente derivados de la dificultad la absorción de macro y micronutrientes. Además, la EC asocia manifestaciones sistémicas, que incluyen un variado abanico clínico.

Respecto a su epidemiología, las cifras de prevalencia de la EC han variado a lo largo de las últimas décadas, pasando de cifras menores a 1 caso por 10.000 habitantes, principalmente durante la infancia, a las actuales estimaciones, según las cuales la EC afecta a entre el 1% y el 2% de la población a lo largo de su vida<sup>1</sup>. Sin embargo, algunos trabajos siembran sospechas para creer que éstas cifras podrían incluso ser mayores, y representarán sólo “la punta del iceberg”, debido a que en los últimos años y gracias a las nuevas técnicas diagnósticas disponibles, están siendo diagnosticados nuevos casos, en especial en pacientes adultos, por lo que la EC ha dejado de ser considerada como un trastorno típicamente infantil<sup>2</sup>. La amplia variabilidad en la presentación de la EC es uno de los motivos que justifican sus dificultades diagnósticas: La forma clásica de presentación clínica se caracteriza por diarrea (esteatorrea), pérdida de peso y déficits nutricionales, en especial de vitaminas liposolubles. Sin embargo, la enfermedad ha sido ilustrativamente definida como un trastorno “camaleónico”<sup>1</sup>, que supone que habitualmente pueda presentarse como una inexplicable deficiencia de hierro, lesiones predominantemente cutáneas (dermatitis herpetiforme) o un aumento de transaminasas séricas<sup>3-6</sup>, estando a menudo ausentes los trastornos digestivos<sup>6</sup>.

Notoriamente, las manifestaciones digestivas han dejado de ser las más frecuentes en el momento del diagnóstico<sup>7</sup>, y hoy en día en adultos las manifestaciones clínicas comunes de la EC incluyen osteoporosis, infertilidad, astenia o alteraciones neuropsiquiátricas como ataxia y depresión<sup>8</sup>, e incluso en muchos casos la enfermedad puede cursar con síntomas múltiples inespecíficos, a veces leve y con manifestaciones digestivas incluso ausentes.

En el momento actual, entre el 20 y más del 50% de los nuevos diagnósticos suceden en sujetos mayores de 50 años<sup>1, 2, 9</sup>, y es en éstos en los que la EC tiene a menudo Por tanto, hoy resulta claro que la EC puede debutar en cualquier edad de la vida, condicionando anomalías en la estructura del intestino, que conducen secundariamente a una serie variada de trastornos en la absorción nutrientes, de vitaminas y oligoelementos: de hecho, la EC es reconocida como la causa más frecuente de malabsorción en Europa y Estados Unidos<sup>10</sup>.

El diagnóstico temprano resulta imprescindible para disminuir las complicaciones asociadas a la propia enfermedad (Tabla 1), además de aquellas determinadas por su trasfondo autoinmune: así, el aumento de la permeabilidad intestinal, y la subsiguiente exposición aumentada a antígenos, se ha relacionado con el desencadenamiento de distintas manifestaciones autoinmunes, siendo la prevalencia para todas las enfermedades de base autoinmune entre los pacientes celíacos superior a la presente en la población general. Es difícil de esclarecer a día de hoy el peso de la propia constitución genética predisponente a ambas EC y otras enfermedades autoinmunes y la enteropatía de la propia EC en la génesis de estas manifestaciones, que no siempre remiten tras la exclusión del gluten de la dieta.

**Tabla 1.** Complicaciones Asociadas a la Enfermedad Celíaca.

COMPLICACIONES ENFERMEDAD CELIACA
Atrofia esplénica
Osteoporosis
Crisis celíaca
Yeyunoileítis ulcerativa crónica
Esprue colágeno
Esprue refractario
Linfomas intestinales
Carcinomas digestivos de:
· Faringe
· Esófago
· Estómago
Sobrecrecimiento bacteriano
Colitis microscópica
Insuficiencia pancreática exocrina

## 2. BREVE HISTORIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA

La historia de la enfermedad celíaca data de antiguo: en el siglo I A.C. Areteo de Capadocia, contemporáneo del médico romano Galeno, describió una enfermedad con características similares a la enteropatía sensible al gluten, en sus escritos, usó la voz griega



*koeliakos*, que significa “que sufren del intestino”, precursora de la voz actual celiaco o *coeliac*, en inglés.

Sin embargo, la primera descripción clínica precisa de la enfermedad se debe al Dr. Samuel Gee, quien describió en 1888 esta entidad de manera tan precisa que aún no ha podido ser mejorada<sup>11</sup>, recomendando el tratamiento dietético para una enfermedad que denominó: “afección celiaca”, mediante “finas de rebanadas de pan de trigo tostadas”. Aún así, la causa de la enfermedad permaneció desconocida durante 50 años más, con pocos avances en cuanto a su tratamiento, pese a las diversas propuestas planteadas; entre ellas, una de las más efectivas fue la dieta basada en plátanos maduros<sup>12</sup>.

La primera referencia española acerca de la enfermedad celíaca se debe al médico nacido en Teruel Gerónimo Soriano, que publicó en 1600 uno de los primeros libros de Pediatría escritos en lengua castellana, *Método y orden de curar las enfermedades de los niños*. El capítulo dedicado a las diarreas incluía una mención específica a las cámaras (o diarreas) celíacas”.

Tras la Segunda Guerra Mundial, en 1953, el pediatra holandés Willem Dicke relacionó el origen de la enfermedad con el consumo de trigo<sup>13</sup>, al observar cómo las carencias en el suministro de trigo durante aquellos años se asociaron con la mejoría de los pacientes afectos, principalmente niños, y la recaída posterior tras su reintroducción al restablecerse el suministro. Este autor fue el primero en implicar de manera clara a las proteínas del gluten como precipitante de la EC. A lo largo de los siglos de conocimiento, la EC ha recibido diferentes nombres, como *insuficiencia digestiva grave*, *infantilismo*, *patocativismo*, *esprue celiaco*, *esprue no tropical* y *enteropatía sensible al gluten*.

### 3. EPIDEMIOLOGÍA.

La distribución geográfica mundial de la EC parece haber seguido la expansión del cultivo del trigo y otros cereales a partir de la introducción de la agricultura 10.000 años antes de nuestra era, y el movimiento de las poblaciones agrarias desde el Creciente Fértil, entre los ríos Tigris y Éufrates, a lo largo de toda la costa Mediterránea, avanzando hasta Escandinavia. De este modo, hasta hace poco tiempo la EC se consideraba una afección exclusiva de las poblaciones europeas, concretamente del fenotipo “ojos azules y pelo rubio” de latitudes más nórdicas (más dependientes del cultivo de cereales desde el punto de vista alimentario), entre las que predominaba principalmente, y hasta hace dos décadas se consideraba como una enfermedad poco frecuente. Por contra, hoy en día se conoce que la prevalencia de la EC a

nivel mundial es bastante homogénea<sup>14-19</sup>, afectando a todas las razas y continentes ante el consumo de gluten, factor imprescindible para su desencadenamiento.

La prevalencia de la EC se ha mostrado similar en todas las regiones y países del mundo, estando presente incluso en países en vías de desarrollo con agricultura no basada en el cultivo de cereales con gluten, pero donde ha llegado a partir de la Globalización. Este hecho queda ilustrado claramente por el ejemplo de la denominada “diarrea del verano” que sucede en el norte de la India<sup>16, 20</sup>, consecuencia del cambio de dieta que se realiza en dicha estación cuando se abandona la dieta básica del resto del año: el maíz. Otro ejemplo de las consecuencias del cambio de la dieta se ha observado en la población Saharaui, con una prevalencia de EC del 5% entre sus componentes<sup>21</sup>: se trata de una población que presenta una frecuencia del haplotipo DQ2 del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) similar a las del sur de Italia. El gluten estuvo ausente de su dieta tradicional hasta hace pocas décadas, por lo que en ella el padecimiento de EC es reciente en la historia.

Por tanto, la “epidemia global” de la EC que está sucediendo en todos los países en vías de desarrollo no debe confundirse con un cambio genético en las poblaciones, sino que deriva de la globalización de los hábitos alimentarios basados en el cultivo y consumo de derivados del trigo, que están desplazando a la alimentación basada en los cultivos tradicionales<sup>16, 22</sup>.

Es interesante señalar que la frecuencia de los portadores del heterodímero HLA-DQ2 (el “gen” que predispone a la EC) se encuentra aumentada, así como la prevalencia de la EC, entre las poblaciones europeas más orientales, y por tanto, más alejadas de la región de Oriente Próximo por donde se introdujo la agricultura en Europa a partir de las migraciones Neolíticas, comenzadas en los últimos 10.000 años antes de nuestra Era<sup>20</sup>: fenómenos de selección negativa de estos haplotipos DQ2 deben haber ocurrido a lo largo del tiempo modulada por la exposición al gluten. En todo caso, la EC constituye una enfermedad de alta prevalencia, siendo una de las enfermedades de base genética más frecuentes, pues afecta a en torno al 1-3% de la población<sup>14</sup>. En nuestro país los datos publicados estiman una prevalencia de EC del orden del 0,25-1%<sup>17, 19</sup> aunque ciertamente las cifras podrían ser mayores si todos los casos fueran correctamente diagnosticados sin retraso. En este sentido, se ha estimado que el periodo desde la aparición de síntomas hasta el diagnóstico cierto de la enfermedad se puede prolongar de 3 a 17 años<sup>23-25</sup>.

A pesar de lo expuesto, los datos epidemiológicos arrojados, en general, por los distintos estudios son muy discordantes y suelen ofrecer cifras inferiores a las expuestas previamente, hecho muy probablemente derivado del frecuente infradiagnóstico de la EC en

adultos: se ha estimado que en realidad la EC podría ser más frecuente que la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la fibrosis quística juntas. Únicamente el 10% de casos de EC es diagnosticada por médicos de atención primaria; entre quienes el 55% desconoce su asociación con osteoporosis, según estudios disponibles<sup>26</sup>.

En diferentes estudios la prevalencia mundial de EC se estima en 1/266 y en España oscila entre 1/118<sup>27</sup> y 1/75<sup>28</sup> en la población infantil y 1/389<sup>27</sup> en la población adulta. Más de dos millones de personas en los Estados Unidos tienen la enfermedad, aproximadamente 1 cada 133<sup>29</sup>, en familiares de pacientes afectados esta cifra se reduce a tan sólo 1 de cada 22, y aquellos de primer grado constituyen un grupo de riesgo elevado, estimando su prevalencia en un 5-15%.

En un estudio llevado a cabo a través del Banco de Sangre de la Comunidad de Madrid<sup>18</sup>, a través de determinación de anticuerpos específicos en exámenes voluntarios realizados a más de 2.200 personas, uno de cada 370 era celiaco, incluyendo los casos de Marsh 1, la cifra disminuía a 1/220. Según concluyen los propios autores del estudio estos datos incluso justificarían la instauración de un programa de cribado universal, y esto cuando sólo se diagnosticaron los casos con anticuerpos positivos.

A pesar de las cifras presentadas, se estima que sólo se encuentran diagnosticados 1 de cada 7 a 10<sup>30</sup> pacientes afectos, a pesar del aumento de nuevos métodos diagnósticos que en los últimos 20 años han permitido incrementar la prevalencia desde 1 cada 1800 sujetos hasta el citado 1% como mínimo actual. El aumento del número de casos descubiertos en la edad adulta habitualmente se asocia a un importante retraso diagnóstico: se estima que el tiempo medio para diagnosticar la EC es de hasta 17 años<sup>2, 23-25</sup>.

La EC afecta tanto a niños como a adultos, como para el resto de enfermedades de base autoinmune existe una relación clásicamente atribuida de mujer/varón de 2:1, sin embargo en series recientes se observa una mayor frecuencia de diagnóstico en mujeres, con una relación mujer/varón entre 3:1 a 4:1<sup>2, 23</sup>. La máxima incidencia se registra en mujeres entre 30 y 40 años de edad, aunque el 20% de los pacientes superan los 60 años en el momento del diagnóstico<sup>24</sup>.

**3.1. Grupos de riesgo:** Son grupos de riesgo los familiares de enfermos celíacos y los pacientes con enfermedades asociadas a enfermedad celíaca:

**3.1.1. Familiares de primer grado:** La prevalencia de EC entre ellos es entre el 5-15% (15-30% si presentan HLA DQ2 positivo<sup>31</sup>). A pesar de aparentar asintomáticos, la historia

clínica pormenorizada detecta con frecuencia: astenia, flatulencia, ferropenia u osteoporosis<sup>32</sup>. La susceptibilidad genética se pone de manifiesto con la concordancia de hasta el 75% en gemelos monocigotos, y que desciende hasta un 25% en los dicigóticos<sup>1</sup>.

3.1.2. Enfermedades asociadas: Suelen preceder a la EC, aunque también pueden manifestarse simultáneamente e incluso tras el diagnóstico de ella.

**3.2. Dermatitis herpetiforme (DH):** Es una manifestación cutánea de la EC, y representa la forma de debut en el 10-25%<sup>33</sup> de los pacientes; su presencia es una señal inequívoca de la existencia de EC. Se ha considerado clásicamente como “EC dermatológicamente activa y gastroenterológicamente silente”, ya que sólo el 20% de los pacientes con DH refiere síntomas intestinales evidentes<sup>25</sup>, aunque casi el 100% presentarán diferentes grados de enteropatía<sup>34</sup>, por lo que esta aseveración ha perdido consistencia. Se diagnostica en adolescentes y adultos jóvenes en forma de lesiones vesiculares pruriginosas sobre la piel normal o sobre placas maculares localizadas simétricamente en cabeza, codos, rodillas y muslos. El diagnóstico se realiza mediante la demostración por inmunofluorescencia directa de los depósitos granulares de IgA en la unión dermo-epidérmica de piel sana. Los pacientes pueden mejorar sus lesiones tras tratamiento con corticoides, al actuar sobre el trasfondo autoinmune de las mismas, y en pocas ocasiones se les aconseja una dieta sin gluten. El tratamiento médico de primera línea también ha incluido la dapsona, un antibiótico del tipo de las sulfonas, que alivia la erupción pruriginosa en 48-72 horas. Sin embargo, sólo una dieta sin gluten elimina tanto las lesiones intestinales como las de la piel<sup>25</sup>. Garioch y colaboradores<sup>35</sup> después de estudiar a 133 pacientes con DH que siguieron una dieta sin gluten, demostraron las ventajas de la misma, entre las que se cuentan: a) se reduce o se elimina la necesidad de medicación; b) se resuelve la enteropatía; c) se consigue una sensación de bienestar general; d) se obtiene un efecto potencialmente protector contra el desarrollo de un linfoma intestinal.

**3.3. Diabetes mellitus tipo I (DMI).** Los pacientes con diabetes tipo I presentan una prevalencia aumentada de EC, entre un 4-8%<sup>36</sup>, que para algunos autores como Hansen puede llegar al 12,3%<sup>37</sup>. De manera inversa, aproximadamente el 8% de los pacientes con EC son diabéticos tipo I. Además, se ha documentado que el 3,5% de los hijos de padres diagnosticados de DMI padecerán EC<sup>38</sup>. Existe entre diabéticos la evidencia de una alteración inmunológica frente a la gliadina<sup>39</sup>, hecho que ha propiciado ciertas hipótesis que centran la exposición al gluten el origen de la diabetes<sup>40</sup>.

**3.4. Tiroiditis autoinmune:** Su asociación con EC es igualmente frecuente (5%). Por otro lado el 14% de los pacientes celíacos son diagnosticados de tiroiditis autoinmune, siendo más frecuente el hipotiroidismo (10%) que el hipertiroidismo (4%)<sup>41</sup>.

**3.5. Déficit selectivo de IgA.** Entre el 2,5% y el 4% de los casos de EC tienen una deficiencia de IgA, dato relevante desde el punto de vista analítico ya que determinará la presencia de falsos negativos serológicos<sup>42</sup>.

**3.6. Otras enfermedades autoinmunes:** Muy diversos trastornos de carácter autoinmune o inmunológicamente mediados se han descrito con una frecuencia más elevada en pacientes con EC que en la población no celíaca. Se exponen a modo de resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Enfermedades autoinmunes asociadas a la enfermedad celiaca

<b>Enfermedades Autoinmunes</b>
Diabetes mellitus tipo 1
Tiroiditis autoinmunes
Nefropatía por IgA
Enfermedad Inflamatoria intestinal
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de Addison
Artritis reumatoide
Psoriasis
Vitíligo, alopecia areata
Hepatitis crónica autoinmune
Cirrosis biliar primaria
Colitis microscópica

**3.7. Síndrome de Down.** La prevalencia de EC en este grupo de pacientes es del 6-12% y en otras cromosomopatías, como el síndrome de Turner y de Williams, es algo menor, aunque igualmente aumentada respecto a la población general.

**3.8. Enfermedad hepática.** Entre un 40 y un 60% de los pacientes diagnosticados de EC y no tratados, presentan elevación de transaminasas<sup>43</sup>, que responden en su origen a

distintas patologías hepáticas: cuando la lesión hepática es una hepatitis reactiva o una esteatosis, los niveles suelen normalizarse después de iniciar la dieta sin gluten. En cambio, si la hepatopatía es una cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante o hepatitis autoinmune, la exclusión del gluten no modifica los niveles enzimáticos<sup>44</sup>.

**3.9. Intolerancia primaria a la lactosa.** La coincidencia simultánea con la EC tiene lugar en el 10%<sup>6</sup> de los casos, este porcentaje se ve incrementado hasta el 50% cuando la EC se manifiesta con un síndrome de malabsorción, aunque en estas condiciones al tratarse de una intolerancia secundaria, con el inicio de la dieta sin gluten y la recuperación de la actividad de las lactasas intestinales, la digestión del disacárido queda restablecida<sup>45, 46</sup>.

#### 4. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD CELIACA.

La EC consiste en una intolerancia absoluta y permanente al gluten contenido en la dieta que cursa con una lesión de intensidad variable en la mucosa y submucosa del intestino delgado y que ocasiona una absorción inadecuada de los nutrientes y la presencia de diversas manifestaciones sistémicas. El consumo de gluten, incluso en pequeñas cantidades, aumenta el riesgo de presentar graves efectos secundarios (linfoma intestinal, carcinoma esofágico o faríngeo, osteoporosis, entre otras).

La EC afecta a individuos genéticamente susceptibles; la base genética de la enfermedad está relacionada con los antígenos de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, ó HLA, codificados en una región del cromosoma 6<sup>47</sup>. Esta asociación con el HLA es mayor que la detectada en otras muchas enfermedades autoinmunes<sup>48</sup>. Aproximadamente el 90% de los pacientes celíacos presentan el heterodímero HLA- DQ2, que es codificado por los genes DQA1\*05 y DQB1\*02 en configuración *cis* en caso del haplotipo DR3-DQ2, y que es compartido con muchas otras enfermedades autoinmunes. Este heterodímero DQ2 también puede ser codificado en *trans*, en cuyo caso la cadena *a* se codifica en el haplotipo DR5-DQ7 (DRB1\*11/12, DQA1\*0505, DQB1\*0301) en un cromosoma, y la cadena *b* en el haplotipo DR7-DQ2 (DRB1\*07, DQA1\*0201, DQB1\*0202) en el cromosoma complementario<sup>49</sup>. La mayoría de los pacientes DQ2 negativos portan el genotipo DR4-DQ8 (DRB1\*04, DQA1\*0301, DQB1\*0302). Las moléculas DQ2 y DQ8 presentan péptidos de gluten o antígenos relacionados a linfocitos T DD4 específicos.

Los alelos DQ2 y DQ8 están presentes en más del 90% de los celíacos, y también en una alta proporción de la población general, que alcanza hasta entre el 20 y 25%, y los estudios en gemelos monozigotos muestran más de un 70% de concordancia<sup>50, 51</sup>. Por tanto,

presencia de un HLA de riesgo parece ser una condición necesaria pero no suficiente para padecer EC.

En los últimos años se han realizado estudios de asociación a genoma amplio (conocidos por su acrónimo en inglés GWAS - *genome-wide association studies*) en grandes series de pacientes celíacos, familiares y sujetos controles pareados, que han desvelado diversos loci de susceptibilidad adicionales, no relacionados con el HLA. La mayoría de los genes de estas regiones codifican para proteínas relacionadas con la regulación de células T y de las respuestas inflamatorias<sup>52, 53</sup>.

Estos estudios nos han permitido comprender por qué solo un pequeño número de individuos que portan alelos HLA de riesgo desarrollan EC. Además, nos han permitido caracterizar como celíacos al pequeño número de pacientes, principalmente adultos, que son ambos DQ2 y DQ8 negativos, un hecho que se observa en el 6% de la población celíaca de Europa<sup>54</sup>. Estos pacientes sin HLA de riesgo también responden de manera satisfactoria a la dieta sin gluten<sup>55</sup> y la mayoría de ellos codifican la mitad del heterodímero DQ2, en forma del haplotipo de bajo riesgo DQ2.02 (DQA1\*02 y DQB1\*02) o como DQA1\*05. Además, marcadores genéticos que correspondan a subtipos localizados en el sistema HLA de clase I como MICA han sido recientemente identificados<sup>56</sup>.

El factor ambiental determinante último de la EC es el gluten, que consiste en la fracción proteica que se encuentra exclusivamente en el trigo, la espelta, la cebada, el centeno y la avena. El gluten tiene cuatro componentes proteicos (gliadinas, glutaminas, albúminas y globulinas), de los cuales los dos primeros son las proteínas más importantes. Otras proteínas similares, llamadas prolaminas, que se encuentran en la cebada (hordeínas) y el centeno (secalinas), también pueden producir lesión intestinal.

La EC no necesariamente se desarrolla tras la exposición inicial al gluten, si no que en la intolerancia al mismo pueden identificarse otros factores desencadenantes, entre los que cabe señalar antecedentes de una intervención quirúrgica, embarazo o infecciones virales. De este modo Cammarota y cols. han descrito la relación del tratamiento prolongado con interferón-alfa y la aparición de una EC en pacientes genéticamente predispuestos<sup>57</sup>. Ciertas infecciones intestinales producirían un aumento transitorio en la permeabilidad intestinal que da lugar a una liberación de transglutaminasa, lo que aumenta la inmunogenicidad del gluten, tal y como ha sido demostrado una elevada frecuencia de infecciones asociadas a rotavirus<sup>58</sup> o adenovirus 12<sup>59</sup>.

Por otro lado, también se reconocen factores protectores frente al desarrollo de EC: La introducción precoz del gluten en la dieta, mientras los niños están recibiendo lactancia materna, y la coincidencia de ambos en un periodo temporal se ha propuesto como un factor protector, aunque también existen estudios contrapuestos al respecto<sup>60-62</sup>.

Los hallazgos inmunopatológicos sugieren que el enfermo celíaco tiene una respuesta inmunológica alterada, que sobre todo está dirigida frente a la fracción proteica soluble en alcohol del endospermo de las triticeas (trigo, cebada y centeno) y probablemente avena<sup>63, 64</sup>. Existe un proceso inflamatorio crónico, en el que los linfocitos T CD4+ de la lámina propia intestinal, constituyen un elemento central de la patogenia; se activan reconociendo péptidos de gliadina<sup>65</sup>, en el contexto de moléculas presentadoras de antígenos HLA-DQ2/DQ8, liberando citoquinas de perfil TH-1 y otros mediadores de inflamación, que pueden determinar manifestaciones en diversos órganos y tejidos. Aunque los linfocitos T son los principales mediadores celulares de la EC, también se detectan alteraciones inmunológicas humorales. En la lámina propia existe un aumento significativo del número de células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina A (IgA) y un aumento en la producción de inmunoglobulina M (IgM).

## 5. FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD CELIACA:

La EC comprende manifestaciones tanto a nivel local como sistémicas, configurando de este modo una amplio abanico de expresiones clínicas, que la han caracterizado como una enfermedad de expresión “camaleónica”<sup>1</sup>. Sin embargo, podemos aproximarnos a la misma reconociendo una serie de patrones característicos:

**5.1. Enfermedad celíaca clásica:** La forma clásica de la enfermedad se caracteriza por síntomas graves de malabsorción (diarrea, esteatorrea, déficit de vitaminas liposolubles, hierro, calcio y ácido fólico), cambios de carácter, falta de apetito, retraso del crecimiento), títulos positivos de anticuerpos séricos y atrofia grave de las vellosidades en las biopsias del intestino delgado. Esta forma constituye la presentación característica de los niños entre 9 y 24 meses, que además, de las manifestaciones expuestas pueden asociar náuseas, vómitos, distensión y dolor abdominal recurrente, pérdida de masa muscular y de peso, que le confieren una apariencia de laxitud, con abdomen prominente y nalgas aplanadas. El carácter del niño cambia hacia la irritabilidad, apatía, introversión y incluso la depresión. Después de los tres años son frecuentes las deposiciones blandas, talla baja, anemias ferropénicas resistentes a tratamiento y alteraciones del carácter. Cuando la enfermedad evoluciona sin tratamiento, particularmente en los niños entre el año y los dos años, pueden aparecer formas graves (crisis celíaca), con presencia de hemorragias cutáneas o digestivas graves (por defectos de síntesis de vitamina K y otros factores de coagulación vitamina-K dependientes), tetania hipocalcémica y edemas por hipoalbuminemia.



A partir de la adolescencia y en los adultos la clínica de la EC es más larvada y los síntomas digestivos están ausentes o bien ocupan un segundo plano. La clínica más característica a esta edad es el dolor abdominal, generalmente de tipo cólico y recurrente, acompañado de hinchazón abdominal fluctuante, dispepsia o malas digestiones, síntomas de reflujo gastroesofágico (como pirosis y regurgitación) y alteración del hábito intestinal, frecuentemente hacia estreñimiento. Los síntomas más frecuentes en estos casos son fatiga asociada o no a la anemia (82%), dolores abdominales (77%), meteorismo (73%) y anemias ferropénicas (63%), menarquia retrasada e irregularidades menstruales<sup>6</sup>. El estreñimiento está presente hasta en el 50% de los casos<sup>1</sup>, y los pacientes frecuentemente son diagnosticados de síndrome de intestino irritable (30%), e incluso la clásica imagen de un paciente delgado contrasta con la realidad, ya que hasta un 30% de los pacientes presentan sobrepeso. La osteomalacia, osteopenia y osteoporosis son habituales (36%), incluso en ausencia de malabsorción, con el consiguiente incremento del riesgo de fracturas. Aún en casos de alteraciones morfológicas poco relevantes (enteritis linfocítica, sin atrofia vellositaria), puede existir sintomatología de enfermedad clínicamente evidente (astenia, flatulencia, anemia, osteopenia, etc.)<sup>66</sup>.

Algunos adultos cuya enfermedad pasó desapercibida en la edad pediátrica pueden debutar con un cuadro de estas características, a raíz de un acontecimiento vital estresante, una gastrectomía o tras el embarazo.

**5.2. Enfermedad pauci o monosintomática:** Actualmente se reconoce como la forma más frecuente de EC, con síntomas tanto intestinales como extraintestinales. El espectro histológico es variable, desde enteritis linfocítica a la atrofia vellositaria total y el porcentaje de positividad de autoanticuerpos séricos es variable (15-100%) y dependiente de la severidad o grado de la lesión histológica.

**5.3. Enfermedad celiaca silente:** Son pacientes con anticuerpos positivos para enfermedad celiaca, HLA compatible y hallazgos en la biopsia intestinal compatible con enfermedad celiaca, pero sin signos o síntomas definitorios de la enfermedad durante años<sup>51</sup>. Suelen pertenecer a grupos de riesgo en los que se realiza una búsqueda más exhaustiva, incluyendo marcadores serológicos e incluso biopsias intestinales.

**5.4. Enfermedad celiaca latente:** Es identificada de forma retrospectiva y engloba a aquellos individuos con marcadores serológicos positivos aunque sin atrofia vellositaria al

momento del diagnóstico pese a que han tenido las manifestaciones típicas conjuntamente con atrofia intestinal en algún momento de su vida<sup>67</sup>.

**5.5. Enfermedad celiaca potencial:** Este concepto englobaría a todos aquellos pacientes que no presentan atrofia vellositaria, aunque ocasionalmente podrían mostrar una infiltración linfocitaria (Marsh tipo I) en la biopsia duodenal, pudiendo la serología ser positiva, aunque a un título inferior<sup>67</sup>. La progresión a una enfermedad celiaca en dos años según algunos estudios se observa hasta en un tercio de los pacientes<sup>68</sup>. Actualmente, se podrían incluir en este grupo de celíacos potenciales todos los familiares en primer grado de un paciente EC, o incluso a todos los portadores del heterodímero de riesgo HLA-DQ2/8<sup>67</sup>, debido al riesgo aumentado que presentan para desarrollar la EC, comparado con la población general.

**5.6. Enfermedad celiaca refractaria:** Son los pacientes en los que tras objetivar una lesión histológica característica e instaurar una dieta sin gluten, no desaparecen los síntomas<sup>67</sup>. O de otro modo aquella que se define como la presencia de atrofia vellositaria persistente, hiperplasia de las criptas o linfocitosis intraepitelial intensa a pesar del seguimiento de una dieta libre de gluten por un periodo superior a 12 meses (tras confirmar su correcto cumplimiento por parte del paciente), o si hay clínica grave que requiere reevaluación del paciente<sup>69-71</sup>. En estos casos resulta muy importante descartar la presencia de un linfoma intestinal.

**5.7. Sensibilidad al gluten** (en inglés "*gluten sensitivity*"), también llamada intolerancia al gluten, consiste en un trastorno recientemente definido que se añade al espectro de las patologías relacionadas con la exposición al gluten de la dieta. La sensibilidad al gluten parece dependiente de la respuesta innata del sistema inmune<sup>72</sup>, no se relaciona con comorbilidad autoinmune, y no presenta riesgo de graves complicaciones, como el linfoma de intestino delgado. Sin embargo, la respuesta clínica a la dieta sin gluten es claramente positiva en estos pacientes, si bien los test serológicos, las alteraciones mucosas (enteropatía) y las alteraciones en los marcadores nutricionales y bioquímicos suelen estar ausentes<sup>51, 72</sup>.

## 6. DIAGNÓSTICO

**6.1. Pruebas serológicas:** Son de gran utilidad como indicadores de EC: se usan para identificar a aquellos pacientes a los que debería realizarse una biopsia del intestino delgado, que sigue constituyendo el "patrón oro". Sin embargo, la negatividad de estos marcadores no excluye definitivamente el diagnóstico, siendo necesario en ocasiones recurrir a pruebas más avanzadas (incluido un estudio genético) ante la sospecha elevada.

6.1.1. Falsos negativos: La edad tiene influencia sobre los niveles de anticuerpos anti-transglutaminasa, siendo su sensibilidad superior en pacientes menores de 2 años, especialmente en el caso de los anticuerpos de clase IgA. El valor diagnóstico de las pruebas serológicas disminuye en niños mayores y en adultos<sup>73</sup>. La completa exclusión del gluten de la dieta durante más de 4 semanas y el déficit de IgA (la mayoría de las pruebas están basadas en la detección de anticuerpos tipo IgA), son situaciones que pueden derivar en falsos diagnósticos negativos. Otros anticuerpos frente a alimentos pueden aparecer en diferentes cuadros que asocian alteraciones de la mucosa<sup>74</sup>, siendo marcadores de permeabilidad mucosa intestinal aumentada.

#### 6.1.2. Tipos de marcadores séricos:

- *Anticuerpos anti-gliadina (AGA)*: Fueron los primeros introducidos, pudiendo determinarse tanto los de clase IgA como IgG. Se han utilizado preferentemente los de clase IgA y su eficacia para el cribado de EC es mayor en niños que en adultos. Sin embargo, su determinación actualmente deber ser abandonada, por sus bajas sensibilidad y especificidad, en torno al 50%<sup>75</sup>.
- *Anticuerpos antiendomiso (EMA)*: Son también de clase IgA. Su sensibilidad y su especificidad son variables según la edad del paciente. Sus inconvenientes proceden de la laboriosidad de su determinación, su alto coste y la subjetividad de su interpretación. Sin embargo, niveles superiores a diez veces el valor límite de la normalidad pueden considerarse altamente específicos de EC incluso cuando los AAtTG son negativos<sup>66</sup>.
- *Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular humana de clase IgA (AAtTG)*: Los AAtTG se han mostrado como los marcadores más útiles y hoy en día existe acuerdo generalizado en utilizar sólo los AAtTG para el cribado de EC. Su sensibilidad diagnóstica es muy variable, ya que se correlacionan fundamentalmente con la presencia de atrofia vellositaria. La positividad de los anticuerpos anti-transglutaminasa depende directamente de la intensidad y gravedad de la lesión histológica duodenal encontrada, que va disminuyendo progresivamente desde las formas más graves a las más leves; se conoce que la sensibilidad es cercana al 100% cuando existe una atrofia vellositaria total, del 70% cuando existe atrofia subtotal y únicamente del 30% cuando la arquitectura de la mucosa duodenal está conservada y únicamente se detecta un aumento de los linfocitos intraepiteliales<sup>57, 76</sup>. En el adulto, el umbral de positividad se recomienda situarlo en 2U/mL como máximo<sup>77</sup>, y valores muy elevados de AAtTG sobre 100 U/ml, son capaces de predecir con bastante fiabilidad, la presencia de atrofia vellositaria.

En niños, debido a la elevada sensibilidad de los AAtTG, cercana al 100%, y ante la presencia de síntomas sugerentes con serología francamente positiva (AAtTG en niveles superiores a 100 UA/mL<sup>78</sup>, más de diez veces el valor límite de la normalidad, verificados por EMA) y susceptibilidad genética demostrada (individuos HLA DQ2 o DQ8 positivos) se podría evitar la necesidad de realizar una biopsia intestinal para la confirmación del diagnóstico de EC<sup>79</sup> y retirar el gluten de la dieta. Las respuestas clínica y serológica favorables permitirían confirmar definitivamente el diagnóstico.

Recientemente se ha publicado un interesante estudio realizado en 5.000 escolares italianos, comunicando que la EC se podría detectar mediante una determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA en saliva<sup>80</sup>. Aunque se trata de una prueba simple e inocua de cribado (que podría permitir un diagnóstico precoz de la enfermedad con las ventajas indudables que conllevaría su aplicación) se precisan más estudios que confirmen la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos salivales<sup>81</sup>.

También está disponible la determinación de AAtTG de clase IgG, resultando especialmente útil en caso de déficit de IgA asociado a EC. Además, los sujetos con déficit de IgA constituyen un grupo de riesgo por la mayor prevalencia de EC en esta situación.

**6.2. Biopsia de intestino delgado:** Se considera el “patrón oro” en el diagnóstico de la enfermedad celíaca, y confirma los hallazgos serológicos. Sin embargo, la interpretación de la biopsia es compleja y presenta a menudo limitaciones: el número de especímenes obtenido, su tamaño y orientación, la afectación desigual o parcheada de la enfermedad y la experiencia del patólogo, así como el tipo de técnicas de tinción pueden influir en el resultado del diagnóstico. Es frecuente el hallazgo de cambios mínimos tales como linfocitosis intra-epitelial significativa e incluso puede existir una biopsia histológicamente normal. Aunque la atrofia vellositaria (el marcador histopatológico principal) es poco frecuente en adultos, existen otros datos endoscópicos de sospecha, como son la desaparición o reducción de los pliegues de Kerkring con aparición del “patrón en mosaico” y la configuración dentada o serrada de los pliegues circulares del duodeno, con aparición de fisuras superficiales múltiples, dando lugar al conocido como “patrón festoneado”. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos hallazgos también es muy variable y no permiten alcanzar el diagnóstico por sí mismos.

Debido a que la EC afecta de manera parcheada o discontinua al intestino delgado, se recomienda tomar al menos 4 muestras de biopsias<sup>42</sup> a lo largo del eje duodenal (del bulbo al duodeno distal o incluso en el yeyuno proximal), mientras el paciente se encuentra

consumiendo gluten, y lo ha hecho durante las 6 semanas previas (con 3-4 rebanadas de pan al día suele ser suficiente) para aumentar la sensibilidad diagnóstica de la prueba. Además, es recomendable disponer de un estudio de coagulación previo a la biopsia, debido a la frecuente asociación de déficit de vitamina K.

Los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, 1970)<sup>82</sup>, incluían la realización de al menos tres biopsias intestinales para alcanzar el diagnóstico de EC, y resultaba imprescindible que en el momento de la primera biopsia el paciente se encontrara consumiendo gluten activamente. Estos criterios fueron revisados en 1990<sup>83</sup>, cuando se puntualizó que la segunda y la tercera biopsia sólo serían necesarias en niños pequeños cuando los hallazgos histológicos de la primera fueran dudosos o no específicos, o bien cuando la respuesta clínica a la exclusión del gluten no fuera concluyente. La presencia de marcadores serológicos y su normalización tras la dieta sin gluten, apoyan fuertemente el diagnóstico de EC, pero no constituirían un criterio diagnóstico suficiente *per se*. Es importante resaltar que nunca debe excluirse el gluten de la dieta de un paciente con sospecha de EC sin realizar con anterioridad una biopsia intestinal que lo justifique.

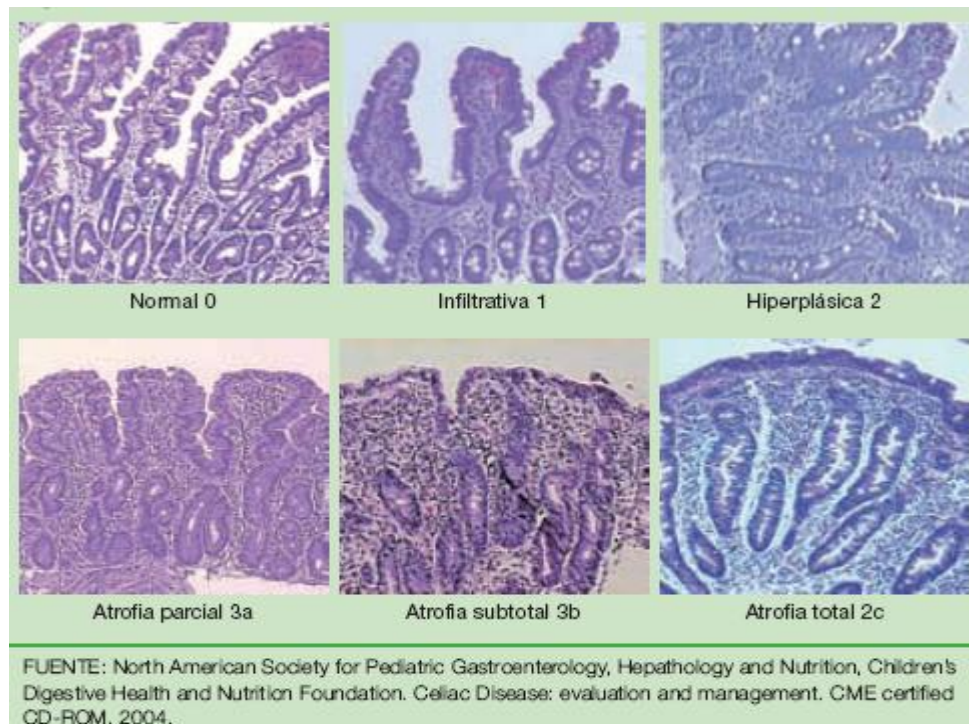
En la última y muy reciente revisión de la ESPGHAN<sup>78</sup> se ha revisado profundamente la indicación de biopsia duodenal, considerándose innecesaria, como ya ha sido expuesto, en aquellos casos pediátricos en los que los anticuerpos antitransglutaminasa alcanzan un valor muy elevado (por encima de 100 U/mL), debido a la repetidamente comprobada alta sensibilidad y especificidad de éstos títulos altos para predecir atrofia vellositaria, un hecho que también ha sido comprobado en pacientes adultos<sup>1</sup>. A este cambio radical en los criterios diagnósticos desde las 3 biopsias inicialmente necesarias hasta la posibilidad de omitirla en ciertas condiciones han contribuido importantes cambios en la epidemiología, los desarrollos analíticos serológicos y genéticos y el mejor conocimiento de la enfermedad a lo largo de estos últimos 40 años.

Algunos trabajos recientes han evaluado la utilidad de la cápsula endoscópica en el diagnóstico y evaluación de los pacientes con EC: Este dispositivo cuya utilización diagnóstica fue inicialmente aprobada en 2001, permite la exploración de la mucosa del intestino delgado, aunque carece de la capacidad de tomar biopsias. Diversos trabajos publicados han tratado de justificar su utilidad en el despistaje de la EC, en el estudio de extensión de la afectación mucosa y en los casos de refractariedad y especialmente para la detección precoz de complicaciones locales<sup>84-86</sup>. Aunque han sido descritos distintos patrones endoscópicos<sup>87</sup> que sugieren una afectación de la mucosa, su evaluación precisa de exploradores entrenados, y

sólo aparecerían en caso de atrofia de la mucosa, no siendo sensible para aquellos casos en los que sólo acontece una inflamación crónica en la misma.

**6.3. Anatomía patológica:** El resultado del estudio anatomopatológico permite confirmar la existencia de lesiones compatibles y establecer el estadio de la lesión. Por la afectación típicamente parcheada que caracteriza a la EC, las muestras deben ser múltiples (no menos de 4) y recogidas en diversas porciones del duodeno, incluyendo no sólo el bulbo, sino también la segunda y, si fuese posible, la tercera porción duodenal. Una vez extraídas, las muestras deben seguir un procesamiento adecuado para aumentar la rentabilidad diagnóstica: en caso de tomarse mediante un fórceps de biopsia endoscópica, se debe evitar agitar las muestras al introducirlas en el contenedor, de modo que mantengan la estructura y puedan mostrar en todo su espesor la mucosa y la submucosa. Es conveniente además orientar correctamente las muestras antes de su inclusión, para mejorar la capacidad de medir la longitud de las vellosidades. La clasificación de las lesiones mucosas de la enfermedad celíaca se han propuesto diversas clasificaciones, pero la más acertada y ampliamente empleada es la propuesta en 1992 por Michel Marsh<sup>88</sup> y posteriormente modificada por Oberhuber<sup>89</sup> en 1999: En ella de las lesiones del intestino delgado se clasifican artificialmente en 5 tipos histológicos (figura) de cambios anatomopatológicos: Marsh 0 (mucosa preinfiltrativa o normal); Marsh 1 (incremento en el número de linfocitos intraepiteliales con más de 25 linfocitos por cada 100 células epiteliales, pero con arquitectura tisular conservada); Marsh 2 (cuando se suma a lo anterior hiperplasia de criptas); Marsh 3 (atrofia vellositaria [3a] parcial, [3b] subtotal, [3c] total); Marsh 4 (hipoplasia mucosa). Se recomienda el empleo de inmuno-tinciones específicas para la correcta identificación de los linfocitos intra-epiteliales CD3+ y CD8+. En 1985 Drut había propuesto otra clasificación alternativa que los autores defienden como válida<sup>90</sup>, cuyos estadios se basan en la relación establecida entre la longitud de las vellosidades y la profundidad de las criptas, pero que no debe ser empleada pues omite las lesiones catalogadas como estadio 1 de Marsh.

Si los resultados del estudio histológico son normales, pero la serología es positiva y la clínica sugerente, la biopsia debería ser revisada por otro patólogo experto, realizar sobre ella tinciones específicas (inmunohistoquímica CD3 y CD8 ó anti-trasnglutaminasa tisular *in situ*, o incluso recomendar un tratamiento de prueba *exiuvantibus* mediante dieta sin gluten durante un periodo mínimo de 6 meses.



**Figura 1.** Clasificación de Marsh de las lesiones del intestino delgado en la enfermedad celiaca.

**Marsh 0:** Mucosa preinfiltrativa (hasta un 5% de los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran un aspecto macroscópico normal en la biopsia intestinal). Si la serología es positiva y el enfermo es DQ2 o DQ8 se recomienda un seguimiento y plantear una nueva biopsia en 1-2 años si los datos clínicos lo sugieren. En tal caso puede investigarse la presencia de antitransglutaminasa en el sobrenadante de la mucosa.

**Marsh 1:** Incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (en adultos <25%). Para establecer el diagnóstico de este estadio es conveniente llevar a cabo inmunotinciones específicas para linfocitos. Existen claras evidencias<sup>91</sup> de que los pacientes con este tipo de lesión pueden presentar síntomas similares a otras formas histológicamente más avanzadas y responder de igual modo a una DSG, como distensión abdominal, anemia ferropénica y osteoporosis. Otras muchas enfermedades pueden mostrar unos cambios similares como la duodenitis peptídica, la infección por el *Helicobacter pylori*, infecciones parasitarias o ingesta de antiinflamatorios no esteroideos<sup>92</sup>, por lo que dentro de la enteritis linfocítica la EC representa de un 10 a un 16%<sup>93</sup>.

**Marsh 2:** Hiperplasia de criptas. Además del incremento de linfocitos intraepiteliales, hay un incremento en la profundidad de las criptas, sin una reducción concomitante en la altura de las vellosidades. Ante la presencia de este tipo de lesión en un paciente con serología positiva o DQ2 o DQ8 positivo debe retirarse el gluten y evaluar la respuesta clínica e histológica. La desaparición o mejoría franca de las lesiones permite confirmar el diagnóstico de EC.

**Marsh 3:** Atrofia vellositaria: (3a) parcial; (3b) subtotal; (3c) total. Este tipo supone marcados cambios en la mucosa, pese a lo cuál algunos pacientes se muestran asintomáticos. No es una lesión diagnóstica por sí sola, dado que puede verse en otras entidades, incluyendo giardiasis, intolerancias alimentarias en niños como por ejemplo la alergia a las proteínas de la leche de la vaca, enfermedad del injerto contra huésped, isquemia crónica del intestino delgado, esprúe tropical, déficit de IgA asociado a sobrecrecimiento bacteriano.

**Marsh 4:** Hipoplasia. Cursa con atrofia total de vellosidades y representa el estadio final de la enfermedad. Aparece en un pequeño subgrupo de pacientes. No suelen responder al régimen sin gluten y pueden desarrollar complicaciones malignas. En algunos de estos casos aparece una banda de colágeno en la mucosa y submucosa (esprúe colágeno). Estos pacientes pueden no responder a otras terapias como corticoides, inmunosupresores o quimioterapia.

#### 6.4. Actitud diagnóstica

Serología positiva: La sensibilidad de la serología es muy elevada, especialmente en personas con lesiones histológicas avanzadas (atrofia vellositaria). Por lo tanto, ante la presencia de síntomas sugestivos y serología positiva podría indicarse una biopsia intestinal. Posiblemente las nuevas estrategias diagnósticas, como son la determinación de anticuerpos AAAtTG en el aspirado duodenal permitan identificar a aquellos pacientes sin atrofia vellositaria en los que los anticuerpos son a menudo negativos.

Serología negativa y elevada sospecha clínica<sup>94-96</sup>: La serología negativa no permite excluir con seguridad la EC. Resulta particularmente frecuente en pacientes con lesiones histológicas poco avanzadas (Marsh 1 y 2), que suelen ser la forma predominante en el paciente diagnosticado en la edad adulta. Por otro lado, el hecho de presentar alteraciones morfológicas poco relevantes (enteritis linfocítica, sin atrofia vellositaria) no excluye que el enfermo presente síntomas y signos de enfermedad clínicamente relevante (astenia, flatulencia, anemia, osteopenia, etc.).

Estudio genético: Es útil para reafirmar el diagnóstico de la enfermedad, dado que casi la totalidad de los enfermos son HLA-DQ2 o DQ8 positivos: Más del 80% de los pacientes con enfermedad celíaca son HLA-DQ2 positivos<sup>2</sup>, un haplotipo que se expresa en un 20-30% de los individuos de la población general. El resto de pacientes celíacos poseen variantes alélicas que codifican HLA-DQ8 sin HLA-DQ2 (del 6 al 18% del total<sup>2</sup>) o un solo alelo del HLA-DQ2. Por tanto, la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que el diagnóstico de EC sea muy poco probable<sup>97</sup>, sucediendo únicamente en un 6% de los celíacos<sup>2</sup>, <sup>55</sup>. El estudio genético tiene, por tanto, un alto valor predictivo negativo, permitiendo excluir la EC con un alto grado de



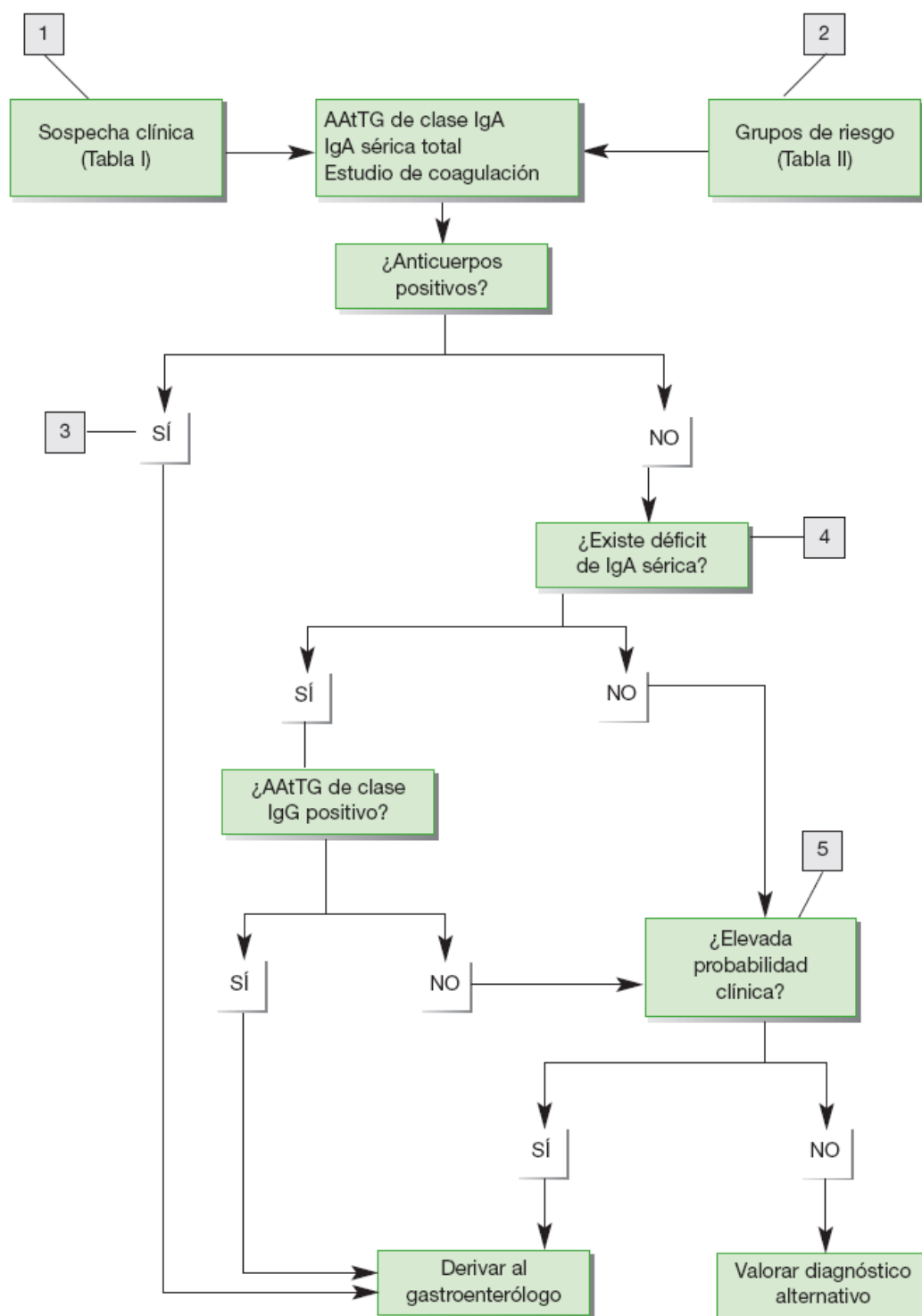
certeza. Esta estrategia permite profundizar en el “iceberg celíaco”<sup>1</sup> haciendo posible identificar pacientes con EC e histología tipo Marsh I, es decir sin atrofia vellositaria, de este modo la Dra Esteve y colaboradores han podido demostrar que una estrategia basada en el estudio genético en familiares de primer grado seguido de toma de biopsia en casos positivos, consigue diagnosticar 3 veces más afectados que únicamente con la clásica serología<sup>77</sup>.

Protocolo diagnóstico: De acuerdo con la ESPGHAN<sup>83</sup> el primer estudio a realizar, tanto en niños como en adultos sería una determinación de anticuerpos específicos. Estos marcadores presenta una elevada sensibilidad en niños, sin embargo en adultos esta sensibilidad desciende según estudios recientes a un 15-30<sup>2</sup>, lo que hace que no sean una prueba de cribado admisible; en caso de sospecha se debe realizar siempre una biopsia duodenal a pesar de que los anticuerpos sean negativos<sup>33</sup>.

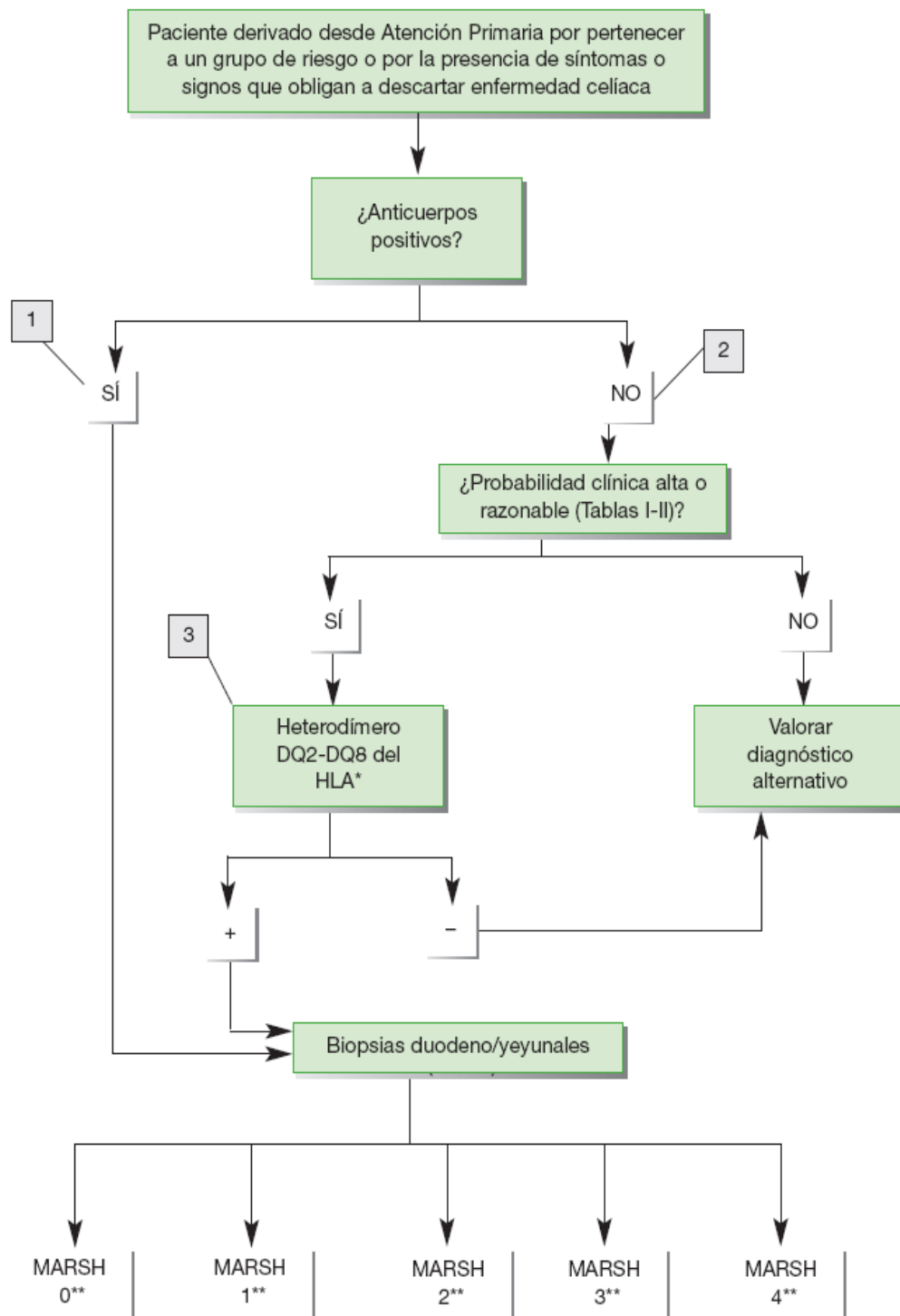
### 6.5. Diagnóstico precoz de la enfermedad celiaca.

**Figura 2.** Algoritmos en atención primaria y especializada<sup>42</sup>

#### Actuación en atención primaria



## Actuación en atención especializada



## 7. COMPLICACIONES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

En los últimos años existe una mayor frecuencia de diagnósticos de EC con síntomas atípicos<sup>98</sup>, en paralelo al aumento de casos diagnosticados en pacientes adultos. Los síntomas no son definitorios del grado de afectación intestinal, habiéndose demostrado su asociación en pacientes oligosintomáticos o incluso sin síntomas<sup>32</sup>.

**7.1. Implicaciones nutricionales:** En el pasado, los pacientes diagnosticados de EC presentaban un importante compromiso nutricional, por una parte debido al diagnóstico tardío y por otra por el diagnóstico únicamente de los casos con importante afectación intestinal. La presentación clínica clásica, como ya se ha expuesto, la constituye la esteatorrea, y las deficiencias de vitaminas liposolubles, las deficiencias de hierro y folato también eran frecuentes<sup>99</sup>. La deficiencia de vitamina B12, a pesar de considerarse poco frecuente en un principio, ha sido descrita hasta un 41% de los pacientes<sup>100</sup>.

La deficiencia de hierro puede ser la única manifestación aparente de EC; de hecho algunos autores la consideran como la presentación clínica más habitual<sup>29, 101, 102</sup>, y hasta el 8% de los casos de anemia por déficit de hierro resistente al tratamiento con suplementos orales de hierro se puede atribuir a EC<sup>103</sup>. En la mayoría de los casos se resuelve con una dieta sin gluten.

La fisiología intestinal se ve modificada por la EC al igual que la anatomía; esto tiene una importante trascendencia sobre la absorción intestinal, ya que en casos de daño en la mucosa intestinal, independientemente de la causa, se produce un descenso de la secreción de colecistoquinina<sup>104</sup>, hormona que estimula la secreción de enzimas pancreáticas necesarias para la absorción de nutrientes; este hecho no hace sino acrecentar la malabsorción. Los niveles de elastasa-1 en las heces, marcador de función pancreática exocrina, se observan bajo los límites de normalidad en más de la mitad de los pacientes celíacos en el momento del diagnóstico<sup>105</sup>, niveles que se restituyen al año de instaurar una dieta sin gluten. Basado en estas premisas Leeds y colaboradores<sup>106</sup> demostraron el beneficio de la suplementación con enzimas pancreáticas en aquellos pacientes con persistencia de síntomas gastrointestinales a pesar del correcto seguimiento de una dieta sin gluten.

Deficiencia de B12 y ácido fólico: La deficiencia de vitamina B12, se consideraba poco frecuente en un principio, al afectar la EC preferentemente al intestino delgado proximal, segmentos en principio no implicados en su absorción. Sin embargo diferentes estudios han comunicado una prevalencia de déficit de vitamina B12 entre 8% y 41%<sup>100, 107, 107-109</sup>.

El ácido fólico se absorbe preferentemente en yeyuno, cuyos tramos iniciales suelen estar afectados por la enfermedad, por lo que su suplementación sería necesaria en casos de malabsorción importante o si existe anemia, al no poder asegurar que sus niveles sanguíneos tengan un fiel reflejo en los niveles intraeritrocitarios. Además es fundamental asegurar una ingesta adecuada en los pacientes que planean un embarazo, máxime cuando se conoce que el embarazo tiene una evolución desfavorable, al menos en las pacientes no diagnosticadas. En pacientes en los que se necesite suplementación y que se encuentren bajo tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, probablemente sea más adecuado hacerlo con su forma metilada, en base a recientes estudios<sup>110</sup>.

Déficit de Hierro: El hierro procedente de la dieta es reducido por la acción del ácido clorhídrico gástrico desde su forma férrica a ión ferroso y posteriormente se absorbe única y exclusivamente a nivel duodenal por un proceso activo, se transporta en la sangre unido a la transferrina y se almacena en diversos órganos (hígado, bazo y médula ósea) unido a la ferritina<sup>111</sup>. Al coincidir el lugar de absorción del hierro con el lugar de afectación más importante y severa de la EC, se produce con gran frecuencia un déficit del mismo. La EC debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la anemia inexplicada<sup>112</sup>, ya que la deficiencia de hierro puede ser la única manifestación de EC. De hecho algunos autores la consideran como la presentación clínica más habitual<sup>29, 101, 102</sup>, y hasta el 8%<sup>103</sup> de los casos de anemia por deficiencia de hierro resistente al tratamiento con suplementos orales se puede atribuir a EC. La prevalencia de EC en pacientes referidos a una Unidad de Endoscopia Digestiva para estudio de una anemia ferropénica está en torno al 3-12%<sup>113</sup>. En una encuesta realizada entre pacientes celíacos, el 49% manifestó que había sido diagnosticado de anemia previamente al diagnóstico de EC<sup>114</sup>; estos datos nos sugieren que la magnitud de la anemia ferropénica en la EC podría estar claramente infravalorada. Además, la anemia en los pacientes celíacos puede persistir hasta que la morfología intestinal se restaura tras abandonar el consumo de gluten y se restauran los depósitos de hierro<sup>115-117</sup>, motivo por el que se deben determinar los valores de ferritina en todos los pacientes en el momento del diagnóstico para monitorizar estos depósitos<sup>118</sup>.

El déficit de hierro se resuelve en la mayoría de los casos mediante una dieta sin gluten, aunque se puede recomendar el consumo de alimentos ricos en hierro, como la carne roja; no obstante, en ocasiones se precisan suplementos, ya que los cereales aptos para celíacos tienen menor fortificación en hierro<sup>119, 120</sup>. En el caso de iniciar suplementos, algunos autores como Annibale<sup>118</sup>, recomiendan no hacerlo hasta el sexto mes tras iniciar la dieta sin gluten, ya que ese es el tiempo estimado que se precisaría para recuperar la anatomía intestinal y por tanto supuestamente su capacidad de absorción de alimentos. En cualquier caso si se pautan suplementos se recomendará su administración junto con alimentos ricos vitamina C para optimizar su dosis<sup>111</sup>.

Vitaminas liposolubles: No existe una recomendación universal de suplementación para ellas, por lo que su uso debe ser individualizado. Existen algunos autores, que abogan por su suplementación universal al diagnóstico, para después individualizar en cada caso, otros estudios recientes<sup>121</sup> han puesto en tela de juicio esta aseveración tras observar efectos deletéreos proinflamatorios de la suplementación de vitamina A. La deficiencia de vitamina K se establece en un 10% de los casos, por lo que puede ser importante su despistaje incluso previamente a la biopsia de confirmación, a fin de verificar una adecuada coagulación sanguínea.

La deficiencia de vitamina D y de calcio puede producirse por varios mecanismos: En primer lugar, y como para el resto de nutrientes, por su malabsorción; en segundo término, por la baja ingesta asociada a la frecuente intolerancia a la lactosa que presentan los pacientes celíacos no tratados, y en tercero, por la baja exposición solar. Diferentes estudios en adultos ha establecido una prevalencia de déficit de vitamina D en celíacos del 15-30%. Su suplementación se hace necesaria en aquellos pacientes que no cumplen la ingesta mínima o tienen menor densidad ósea medida mediante densitometría ósea.

Otras deficiencias vitamínicas y de minerales: En pacientes con EC se han descrito incluso deficiencias de vitamina B6, cobre, selenio y zinc<sup>122</sup>. No se recomienda su despistaje universal ni suplementación, al revertir rápidamente tras la supresión del gluten de la dieta.

**7.2. Manifestaciones orales:** Las manifestaciones orales más frecuentes asociadas a la EC son los defectos del esmalte dental y las aftas recurrentes. En cuanto a los defectos del esmalte dental, no se conoce la causa última de su presencia en celíacos, aunque se ha implicado en su origen la hipocalcemia secundaria a malabsorción. Sin embargo, no se han encontrado una asociación significativa entre los niveles séricos de calcio y la afectación del esmalte dental en los niños celíacos estudiados<sup>123, 124</sup>. La teoría alternativa, más tenida en cuenta actualmente, es la posible afectación del esmalte por un proceso inmunológico mediado por la exposición al gluten. En todo caso, las lesiones presentes en los pacientes adultos son menos pronunciadas que aquellas de niños y adolescentes<sup>124</sup>.

La estomatitis aftosa recurrente se caracteriza por la aparición de múltiples erosiones-ulceraciones en la mucosa oral, únicas o múltiples, redondeadas u ovoideas, rodeadas por un halo eritematoso y de un color blanquecino o amarillento. Afecta a un porcentaje variable que oscila entre el 5 al 60%, por término medio un 20%<sup>125</sup>. La dieta sin gluten (DSG) se ha

mostrado eficaz, tanto en el tratamiento como en la prevención de recidivas. Como posibles causas propuestas están la deficiencia de hierro, de ácido fólico y de vitamina B12<sup>126</sup>.

Otras manifestaciones menos frecuentes de la EC a nivel oral son la glositis atrófica o el liquen plano.

**7.3. Trastornos endocrinos:** La EC se asocia característicamente a otras enfermedades endocrinas, probablemente mediadas por un mecanismo autoinmune o genético<sup>48, 127</sup> que suelen preceder en su presentación a la EC, aunque también pueden manifestarse simultáneamente, e incluso después de su debut.

Los pacientes con diabetes tipo I presentan una prevalencia aumentada de EC, entre un 4-8%, comparada con la prevalencia de en torno al 2% de la población general. Además, se ha observado que el 3,5% de los hijos de padres diagnosticados de DM tipo I padecerán EC, motivo por el cual la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda en sus guías de práctica clínica el cribado universal de todos los pacientes con DM tipo I<sup>128</sup>. No quedan claros en la literatura los beneficios sobre el control metabólico que ejerce la dieta sin gluten sobre el control de la DM tipo I: un metanálisis de 10 estudios que incluía a 150 pacientes no observó cambios significativos en la hemoglobina glicosilada, aunque sí una tendencia a un menor número de hipoglucemias<sup>129</sup>.

La asociación de EC con tiroiditis autoinmune es igualmente frecuente (5%)<sup>130</sup>. Por otra parte el 14% de los pacientes celíacos son diagnosticados de tiroiditis autoinmunes, siendo más frecuente el hipotiroidismo (10%) que el hipertiroidismo (4%). Se recomienda la determinación periódica de hormonas tiroideas para su detección.

**7.4. Hipertransaminasemia secundaria:** La prevalencia de hipertransaminasemia está aumentada en niños y adultos con EC: diferentes estudios demuestran una frecuente asociación entre EC y alteración de enzimas hepáticas, de modo que, hasta el 60% de los pacientes con forma clásica de presentación y el 40% de las formas atípicas presentarían hipertransaminasemia<sup>131</sup>. De modo inverso, entre pacientes con hipertransaminasemia se ha descrito una prevalencia de EC del 10%<sup>132</sup>. El pronóstico de la alteración hepática asociada a EC depende del tipo de lesión observada en la histología: Cuando ésta es una hepatitis reactiva o una esteatosis, las transaminasas suelen normalizarse después de iniciar la dieta sin gluten. En cambio, ante la presencia de cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante o hepatitis autoinmune, la exclusión del gluten no modifica los niveles enzimáticos, algo que debe ser tenido en cuenta a la hora de iniciar nuevos estudios complementarios.

**7.5. Osteoporosis (OS):** La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) medida mediante densitometría es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con EC, al momento del diagnóstico, se manifiesta hasta en el 75%<sup>133</sup> de los pacientes no tratados. Los motivos de la misma son multifactoriales y se han propuesto la absorción disminuida de calcio y de vitamina D, con un hiperparatiroidismo secundario, así como la falta de exposición solar, reducción del ejercicio físico, el bajo consumo de productos lácteos y el no haber alcanzado nunca la masa ósea máxima teórica<sup>134-136</sup>.

La pérdida de DMO asociada con la EC infantil responde a la DSG de forma continuada y progresiva, consiguiéndose una restauración normal, ayudada con suplementos orales de preparados de calcio y vitamina D, con una restauración prácticamente total, al cabo de unos 2 años de tratamiento<sup>137</sup>. Cuanto más temprana sea la edad de instauración del tratamiento mediante dieta sin gluten, tanto mejor y mucho más rápida será la respuesta alcanzada<sup>135</sup>.

**7.6. Trastornos ginecológicos y de fertilidad:** Los trastornos asociados a la EC en mujeres son variados, e incluyen retraso de la pubertad, fases de amenorrea y menopausia precoz. También son frecuentes los episodios de endometriosis que producen trastornos dolorosos abdominales frecuentes<sup>138</sup>. Las pacientes celíacas padecen también trastornos de la fertilidad, abortos de repetición e incluso embarazos complicados con episodios de preeclampsia o de colestasis gravídica recurrente<sup>139-143</sup>. La DSG resuelve en gran medida todas estas alteraciones, de ahí la importancia del diagnóstico temprano de la enfermedad<sup>140, 142</sup>. De igual manera se han descrito la presencia de un crecimiento intrauterino menor y de nacimientos de bajo peso en hijos de pacientes celíacas. En los varones la EC se asocia también a trastornos de la esfera sexual como disminución de la lívido o infertilidad<sup>144</sup>.

**7.7. Enfermedades neurológicas:** La EC se asocia a diferentes enfermedades neurológicas. Así, entre pacientes con migrañas se ha descrito una prevalencia de EC 4 veces superior a la poblacional<sup>145</sup>. Otras enfermedades asociadas son la ataxia cerebelosa, especialmente la de inicio en edad avanzada, probablemente por un mecanismo autoinmune aún no del todo aclarado<sup>146</sup>. La epilepsia, incluso la relacionada con episodios febriles en la infancia<sup>147</sup>, también es más prevalente entre pacientes celíacos. Las enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Guillain Barré<sup>148</sup> y la esclerosis múltiple<sup>149</sup>, tienen una prevalencia mayor como sucede para el resto de enfermedades neurológicas.



Se describen trastornos del ánimo y comportamiento, como ansiedad o depresión, en una tercera parte de los enfermos al diagnóstico. Otros síntomas como la apatía o la irritabilidad también mejoran tras la DSG<sup>150</sup>.

**7.8. Enfermedad celiaca refractaria:** Se espera una mejoría sintomática en un plazo de 2 semanas en el 70-95% de los pacientes con EC después del inicio de una dieta sin gluten<sup>151</sup>. Sin embargo, la histología puede no revertir del todo durante meses o años, a pesar de la normalización clínica. Los anticuerpos deberían ser negativos después de los 4 a 6 meses de haber iniciado la dieta sin gluten.

La EC refractaria se define<sup>69</sup> como la ausencia de respuesta clínica e histológica al tratamiento con la DSG. Es una rara complicación de la EC<sup>152</sup>, cuya causa más frecuente es el incumplimiento o la ingesta inadvertida de gluten, pero otras causas son un error diagnóstico inicial o una lenta recuperación. Las complicaciones locales que pueden desarrollar más frecuentes son yeyunoileítis ulcerativa y la enteropatía asociada al linfoma de células T.

Su frecuencia es pequeña, alrededor de un 5%, aunque esta frecuencia procede de centros de referencia y puede estar sobredimensionada. Se divide en dos tipos: el tipo 1 es relativamente benigno y responde a corticoides o inmunosupresores y su mortalidad es baja. El tipo 2, presenta características similares a la yeyunitis ulcerativa, presenta múltiples ulceraciones asociadas con estenosis en segmentos largos del intestino delgado, clínicamente se manifiesta por crisis de dolor abdominal periumbilical con distensión, febrícula, diarrea y pérdida de peso.

La enteropatía asociada al linfoma de células T, se localiza en la porción proximal del intestino delgado, es más prevalente en mayores de 60 años, y de un pronóstico infausto, con una supervivencia a los 2 años del 15-20%. La incidencia de determinados tipos de cánceres está aumentada: se incluyen diversos tipos de linfoma no-Hodgkin de cualquier localización, el adenocarcinoma de intestino delgado y carcinomas epiteliales a nivel de orofaringe y esófago. Existen diferentes teorías que tratan de explicar este mayor riesgo de carcinogénesis: aumento de permeabilidad intestinal para diversos carcinógenos ambientales, la presencia de una inflamación crónica prolongada, de estimulación antigénica mantenida, la liberación de citoquinas proinflamatorias, problemas en la vigilancia inmune o las deficiencias nutricionales.

Ante un paciente cuya EC no mejora tras la instauración de una dieta sin gluten se debe excluir la ingesta intencionada o inadvertida de gluten. Hay que reevaluar el diagnóstico

después de 6-9 meses si los síntomas persisten con un seguimiento estricto de la dieta sin gluten. La tabla 3 enumera aquellas patologías con una clínica similar a la EC.

**Tabla 3:** Diagnóstico diferencial de la enfermedad celíaca

<b>Afecciones con síntomas similares a los de la Enfermedad Celiaca</b>
Agammaglobulinemia
Enteropatía del SIDA
Amiloidosis
Enteropatía autoinmunitaria
Sobrecrecimiento bacteriano
Gastroenteritis eosinofílica
Giardiasis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Linfagiectasia intestinal
Alergia intestinal a proteínas sin gluten
Linfoma intestinal
Síndrome de intestino irritable
Colitis microscópica
Insuficiencia pancreática
Esprue tropical
Enfermedad de Whipple

## 8. TRATAMIENTO

El único tratamiento eficaz para la EC es la eliminación estricta del gluten de la dieta a perpetuidad, lo cuál se sigue de una rápida mejoría clínica y analítica, especialmente evidente en el caso de los niños. Incluso pequeñas cantidades de gluten pueden conducir a alteraciones en la mucosa con modificaciones en la biopsia intestinal. La adherencia continuada a la dieta sin gluten es difícil a cualquier edad y el incumplimiento dietético es muy frecuente entre los celíacos con tasas de entre el 50-80%<sup>153</sup>. Especial cuidado merecen los niños y adolescentes, en los que las limitaciones que implica la dieta pueden ser vividas como una pérdida. Además, los diferentes estudios realizados al respecto observan una disminución de la calidad de vida<sup>154</sup> entre pacientes celíacos debida a las restricciones en la dieta, y hasta el 23% de los niños reconocen sentirse tristes la mayoría del tiempo por este hecho<sup>156</sup>.

Se debe advertir a los pacientes de no ingerir gluten una vez comiencen a ganar peso y sentirse mejor; se ha observado que pueden transcurrir varias semanas hasta el reinicio de los síntomas clínicos una vez se reinicia la dieta con gluten. Deben además identificarse y evitarse el consumo de todos los derivados de cereales que contienen gluten en los productos de

alimentación, las bebidas y los medicamentos<sup>6</sup>. Continúa generando polémica la inclusión de la avena entre las restricciones dietéticas, aunque en general se aconseja evitarla porque la avena comercial a menudo está contaminada con trigo o cebada. Estudios recientes han puesto de manifiesto que la ingesta moderada de avena (50 g/día) es bien tolerada, siempre que se haya descartado su contaminación con gluten procedente de otros cereales tóxicos durante el proceso de elaboración del alimento.

Las recomendaciones actuales de consenso se centran en pacientes con formas infantiles de la EC y sólo consideran tributarios de dieta sin gluten los pacientes con atrofia vellositaria. Sin embargo, los pacientes con una lesión histológica duodenal grado I de la clasificación de Marsh o enteritis linfocítica pueden presentar las mismas manifestaciones clínicas que el resto de celíacos<sup>32</sup>, por lo que en ellos la dieta está también definitivamente indicada.

La dieta sin gluten se basa en dos premisas fundamentales: a) eliminar todo producto que tenga como ingredientes trigo, espelta, cebada, centeno y avena, y b) eliminar cualquier producto derivado de estos cereales (almidón, harina, sémola, pan, pasta, bollería y repostería).

A pesar de su sencillez aparente, en la práctica existe gran dificultad para realizar una dieta sin gluten en los países occidentales, donde el trigo es el cereal más consumido y utilizado. El 70% de los productos alimenticios manufacturados contienen gluten al ser éste incorporado como sustancia vehiculizante de conservantes, aromas, colorantes, espesantes, aditivos, antihumectantes, etc. Además, hasta ahora los empresarios no tenían la obligación de registrar en los etiquetados la existencia de gluten o almidón de trigo si su cantidad no era superior al 25% de peso final del producto<sup>157</sup>. La espiga de trigo, símbolo internacional de ausencia de trigo, no asegura la ausencia total de gluten en el alimento: estos productos pueden contener hasta 200 partes por millón (ppm), cantidad excesivamente alta<sup>158</sup>. En algunos países como Italia, Australia, Canadá y Estados Unidos, se ha optado por prohibir por ley el uso de almidón de trigo para la elaboración de productos sin gluten, al no garantizar niveles inferiores a 200 ppm. Recientemente una nueva legislación establece que aquellos productos etiquetados como "sin gluten" no deberían contener más de 20 ppm (partes por millón), y todos los productos que contienen cualquiera de los ocho alérgenos más comunes deben ir correctamente etiquetados por ley<sup>159</sup>. No obstante, lo recomendable es que la dieta se base en el consumo de alimentos naturales evitando productos manufacturados.

Para evitar que el paciente celíaco reciba información errónea, debe ser remitido a un dietista con experiencia lo más pronto posible<sup>160</sup>. Cuando se carece de esta figura la

remisión a un grupo de apoyo o asociativo puede proporcionar una información exacta y provechosa<sup>155, 161</sup>

La dieta en el paciente celíaco debe cubrir siempre las recomendaciones nutricionales, ser equilibrada y aportar los nutrientes necesarios: al limitar principalmente el consumo de hidratos de carbono, se ha observado un aumento de la ingesta de grasa<sup>162</sup>, algo a tener en cuenta para evitar un aumento de peso. Debe tenerse en cuenta que antes del inicio de la dieta los pacientes pueden tener carencias nutricionales como consecuencia de la malabsorción y de una ingesta insuficiente. Para corregir estas deficiencias pueden ser necesarios suplementos vitamínicos durante un tiempo hasta la completa recuperación de la mucosa intestinal, momento en el que ya no suelen ser necesarios<sup>163</sup>.

El seguimiento analítico de los pacientes es importante, ya que a pesar de ser más frecuente al inicio de la dieta, el déficit nutricional también es frecuente tras años de dieta sin gluten, como así lo han demostrado Hallert y colaboradores<sup>164</sup>, principalmente debido a la baja fortificación de los alimentos específicos. Puede ser necesario limitar el consumo de lactosa el primer mes tras el inicio de la dieta sin gluten en un celíaco<sup>45, 46, 114</sup>, debido a la deficiencia relativa de lactasa, en torno al 30-60%, especialmente en los casos con mayor afectación y malabsorción. En estos casos se debe tener en cuenta suplementar con calcio y vitamina D a partir de otros alimentos sin lactosa. Algunos autores implican a la insuficiencia pancreática exocrina como el origen primero del déficit de lactasa, al ser necesaria la tripsina para transfórmala en una enzima activa<sup>165</sup>.

Si la diarrea es intensa, pueden ser necesarios suplementos de electrolitos durante los primeros días de tratamiento. En caso de malabsorción grave las concentraciones sanguíneas de calcio y magnesio pueden ser bajas, lo que unido a su frecuente asociación con la osteoporosis, hace que se deba analizar mediante densitometría mineral ósea (DMO) a todos los celíacos adultos y suplementar a largo plazo con calcio y vitamina D, en base a un criterio de estado óseo más que a unos niveles sanguíneos. En niños en época de crecimiento y en mujeres premenopáusicas el aporte de calcio junto con vitamina D y suplementos es más importante si cabe.

Los pacientes con anemia deberán recibir preparados de hierro, folato y vitamina B12 según las necesidades, a pesar de que los diferentes estudios muestran que una dieta sin gluten, por sí sola es capaz de revertir la anemia entre un 78% y un 94% de los pacientes<sup>118</sup>.

El soporte nutricional en la EC rara vez es necesario, pero en ocasiones debe valorarse si aparece desnutrición importante, empleando fórmulas de nutrición enteral que incluyan triglicéridos de cadena media, oligopéptidos y/o aminoácidos. Para los pacientes que no responden al tratamiento y que tienen un elevado riesgo nutricional, un ensayo de alimentación enteral u oral sin gluten, como única fuente de ingesta, podría ser beneficioso y diagnóstico al diferenciar un verdadero caso de refractariedad de uno de ingesta inadvertida de gluten en la dieta.

Aproximadamente un 70% de pacientes presentan una clara mejoría clínica, al cabo de 2 semanas de iniciada la dieta<sup>6</sup>. Los objetivos del cuidado nutricional son la remisión de los síntomas clínicos, la normalización de la función de la absorción y la regeneración de las vellosidades de la mucosa intestinal. En el lactante y el niño el objetivo es un crecimiento, desarrollo y actividad óptimos. Aproximadamente a los 6-12 meses de iniciada la dieta se normalizan los niveles de anticuerpos y se recupera la lesión intestinal de forma paralela, y finalmente, una completa resolución histológica puede no producirse hasta los 2 años de iniciada la dieta sin gluten<sup>166</sup>.

#### **8.1. Causas comunes del fracaso de la dieta:**

- a) La mala adaptación de la enfermedad por parte de los pacientes, que ven suprimidos alimentos de la gastronomía diaria (pan, pasta, repostería)
- b) La toma accidental de gluten formando parte de productos poco imaginables.
- c) La toma de inadvertida de pequeñas cantidades que pueden desencadenar la recaída.
- d) La dificultad de realizar una dieta sin gluten toda la vida.

#### **8.2. Opciones terapéuticas futuras para la enfermedad celiaca.**

En el momento actual, el único tratamiento disponible para la EC sigue siendo la DSG. Sin embargo el conocimiento del mecanismo molecular intrínseco ha llevado el estudio y ensayo de varios fármacos. Los objetivos terapéuticos incluyen a) la suplementación con enzimas diseñadas para acelerar la degradación del gluten o polímeros secuestradores de gluten; b) estrategias contra la activación de linfocitos T específicos; c) inhibición de la actividad de la transglutaminasa tisular intestinal, mediante el bloqueo de la unión del gluten a las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8; o finalmente, d) mediante la terapia con citoquinas, como ha sido ensayado en otras enfermedades inflamatorias crónicas<sup>167</sup>.

## 9. OSTEOPOROSIS: MARCO CONCEPTUAL

La osteoporosis (OS) es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea que conduce a un incremento de la fragilidad ósea, pudiendo cursar asintomática hasta su complicación final, la fractura ósea<sup>25, 168</sup>. En los últimos años ha surgido el concepto de “calidad ósea” que integra todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye la microarquitectura, el grado de recambio, el acumulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización ósea<sup>25</sup>.

La osteoporosis es un importante problema de salud a nivel mundial: se estima que existen más de 200 millones de personas en el mundo que padecen osteoporosis<sup>169, 170</sup>, y se piensa que en los próximos 20 años, otros 41 millones de mujeres de todo el mundo estarán además afectadas de osteoporosis<sup>171</sup>, si la tendencia no cambia. Además, la incidencia de osteoporosis ajustada a la edad se ha incrementado<sup>172</sup> supuestamente debido a un descenso de la calidad ósea de generación en generación, que viene determinado por factores genéticos y ambientales, como son el déficit de vitamina D o un menor grado de actividad física<sup>173</sup>. La OS constituye, por tanto, un importante problema de salud pública, y en algunas estadísticas se estima que al menos uno de cada cinco varones y una de cada dos mujeres mayores de 50 años tendrán una fractura a lo largo de su vida en USA<sup>174</sup>. En Europa las cifras son similares, considerándose que 1 de cada 3 mujeres europeas mayores de 50 años sufrirá una fractura osteoporótica a lo largo de su vida<sup>175</sup>.

A día de hoy, un 30% de las mujeres estadounidenses postmenopáusicas presentan OS<sup>176</sup>. A pesar de ser considerada un problema de personas de edad avanzada debido a su asociación con la fractura, lo cierto es que la prevalencia de OS en gente joven es desconocida, por su carácter asintomático durante lustros.

Por otro lado las fracturas óseas son causas de dolor, discapacidad y hasta en el 30% de las ocasiones de mortalidad en el primer año, según algunos estudios<sup>177</sup>. Se ha estimado que el coste anual originado por las fracturas osteoporóticas a los sistemas sanitarios públicos multiplica por entre 3 y 6 veces a los del accidente cerebrovascular o el cáncer de mama<sup>178</sup>, lo que representó en Europa unos 24.000 millones de euros en el año 2000<sup>179</sup>.

La Organización Mundial de la Salud define la OS en base a las mediciones de masa ósea en cualquier región esquelética para mujeres de raza blanca. Así establece OS cuando los valores de masa ósea se sitúan por debajo de -2.5 desviaciones estándar (DE) del pico de masa ósea (máximo valor de masa ósea alcanzado por el adulto), y osteopenia (OT) como aquellos valores situados entre -1 DE y -2,5 DE<sup>180</sup>. La osteoporosis establecida o grave es

aquella en la que presenta una DMO inferior a -2,5 DE y existe además ya una fractura por fragilidad.

**3.1. Prevalencia:** En nuestro país en un estudio multicéntrico realizado en 2.442 españoles<sup>181</sup> sin enfermedades óseas ni enfermedades o tratamientos que pudieran interferir con la correcta mineralización ósea, determinó mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA) en columna lumbar y cadera la epidemiología del problema: Para mujeres entre 20 y 44 años se documentó una prevalencia de OT en columna lumbar del 13.08% y de OS del 0.34%, y en cuello femoral de 0,17% para osteoporosis y del 12,56% para OT. En el caso de los varones los datos para la columna lumbar mostraron una prevalencia de OS del 1.39% y de OT del 17,91% y en fémur de OS de 0.17% y OT de 6.1%, para el mismo rango de edad. A pesar de esta elevada prevalencia, menos del 30% de los pacientes estaban diagnosticados y menos del 10% recibían tratamiento<sup>182</sup>.

El pico de masa ósea lumbar en la población española femenina se encuentra entre 30 y 39 años<sup>181</sup>. En otros países se ha descrito a edades más precoces<sup>183</sup> o tardías<sup>184</sup>. El pico de masa ósea en la cabeza femoral se logra en la década de los 20 años.

**3.2. Tipos de osteoporosis y características:** La osteoporosis es una enfermedad de etiología multifactorial con herencia poligénica y múltiples factores ambientales involucrados. Sin embargo, a efectos prácticos, se acepta clasificarla en dos grandes grupos: osteoporosis primaria y secundaria.

La osteoporosis primaria es una enfermedad involutiva del propio hueso propio del envejecimiento y que no está determinada por alteraciones a otros niveles. La osteoporosis secundaria incluye aquellas condiciones patológicas, uso de medicaciones y hábitos que reducen la masa ósea y aumentan el riesgo de fractura osteoporótica de forma independiente de la edad y del déficit estrogénico.

Primaria: En España, su prevalencia determinada por medidas densitométricas alcanza al 35% de mujeres mayores de 50 años, porcentaje que se eleva al 52% en las mayores de 70 años. Una de cada 5 mujeres de más de 50 años tiene al menos una fractura vertebral debida a la osteoporosis, que se asocia a un deterioro de la calidad de vida y a riesgo aumentado de sufrir otras fracturas<sup>185</sup>. En la actualidad, el riesgo de padecer una fractura de fémur en lo que le resta de vida es, para una mujer española de 50 años, de entre el 12 y el 16%<sup>185</sup>. El coste medio anual debido a los ingresos hospitalarios debidos a fracturas de cadera es de 220 millones de euros. Se estima que en los próximos años estos costes aumentarán debido al

progresivo envejecimiento de la población que se observa en todo el mundo, pues se estima que, de los 323 millones de personas de 65 o más años existentes en el mundo en 1990, se pasará a más de 1.555 millones en 2050<sup>186</sup>. Por otra parte, la mortalidad relacionada con las fracturas de cadera puede ser equiparable a la causada por enfermedades cardiovasculares.

Secundaria: Un 20% de las mujeres que aparentemente presentan una osteoporosis posmenopáusica tienen una causa identificable de osteoporosis secundaria. Hasta el 64% de los varones y mujeres premenopáusicas osteoporóticas responden a etiologías secundarias<sup>187</sup> (Tabla 4).

**Tabla 4:** Causas secundarias de baja densidad mineral ósea.

<u>Endocrinopatías:</u> Hipogonadismo primario y secundario, hipercortisolismo endógenos y exógenos, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hiperprolactinemia, diabetes mellitus, diabetes insípida central, déficit de hormona de crecimiento del adulto
<u>Postrasplante</u>
<u>Enfermedades hematológicas:</u> mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, enfermedades linf y mieloproliferativas, talasemia, anemia perniciosa, hemofilia, macroglobulinemia.
<u>Enfermedades gastrointestinales:</u> cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, postgastrectomía o cirugía bariátrica.
<u>Enfermedades metabólicas:</u> homocistinuria, hemocromatosis
<u>Conectivopatías:</u> artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteogénesis imperfecta
<u>Fármacos:</u> Glucocorticoides, heparina/dicumarínicos, ciclosporina A y otros inmunosupresores, tratamiento supresivo con hormona tiroidea, anticomieles, quimioterápicos, indometacina, análogos de hormona liberadora de gonadotropina, vitamina A y retinoides, litio, diuréticos del asa.
<u>Alteraciones nutricionales:</u> anorexia nerviosa, déficit de calcio, magnesio y vitamina D, dietas hiperproteicas, alimentación parenteral, ingesta excesiva de sal, cafeína y alcohol.
<u>Factores ambientales:</u> ejercicio excesivo, tabaco, inmovilización /sedentarismo, trabajadores del aluminio
<u>Miscelánea:</u> amiloidosis, esclerosis múltiple, acidosis metabólica crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis quística, enfisema, insuficiencia renal terminal, hipercalcemia idiopática, escoliosis idiopática, sarcoidosis, ciertas enfermedades genéticas (Ehlers-Danlos, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, hipofosfatasa, síndrome de Marfan, porfiria, síndrome de Riley-Day)

### 3.3. Etiología:

3.3.1. Primaria: La tasa de pérdida de masa ósea se modifica por factores genéticos, endocrinos y ambientales. Factores nutricionales, particularmente la ingesta de calcio y el estatus de vitamina D, y el grado de actividad física pueden aumentar o limitar estas pérdidas.



Los estrógenos modulan la actividad y el ciclo biológico de las células óseas y su disminución condiciona un exceso de reabsorción ósea osteoclástica.

En las últimas décadas de la vida se asocian otros factores, como una disfunción en la conservación renal de calcio y el deterioro del estatus de vitamina D, que favorecen la aparición de un hiperparatiroidismo secundario<sup>188</sup>.

3.3.2. Secundaria: Cuando se establece el diagnóstico de osteoporosis en un paciente, siempre debe descartarse que sea secundaria a otra enfermedad. Son variadas las enfermedades que la pueden producir y por diferentes mecanismos.

El hipogonadismo primario y secundario puede asociarse a osteoporosis, ya sea por interferencia con la adquisición del pico de masa ósea o por inducir una pérdida acelerada de la misma. Incluso la hipoestrogenemia en mujeres sin amenorrea, las alteraciones en la ovulación y en la fase lútea o la amenorrea hipotalámica de estrés o en atletas se asocian a masa ósea reducida. En varones osteoporóticos, el hipogonadismo está implicado en el 15-30% de los casos. En ambos sexos puede contribuir al desarrollo de osteoporosis un déficit de absorción de calcio y un cierto hiperparatiroidismo secundario que son parcialmente dependientes de las hormonas sexuales.

En los hipercortisolismos endógenos y exógenos existe una reducción del espesor de pared en osteonas, en el hueso trabecular axial, por reducción de formación y aumento de reabsorción, aunque predomina la inhibición de la formación manifestada por concentraciones bajas de osteocalcina y fosfatasa alcalina. Se asocia a una reducción de absorción de calcio y fosfato, hipercalciuria con hiperparatiroidismo secundario. En los hipercortisolismos endógenos y exógenos se describen fracturas hasta en el 50% de los sujetos. La terapia hormonal sustitutiva en mujeres y varones con hipogonadismo debe ser tan temprana como sea posible y a la menor dosis efectiva. En cuanto al tratamiento, la administración de calcio (1.500 mg/día) y vitamina D (400-800 U/día) podría resultar eficaz para prevenir y mejorar la osteopenia trabecular y cortical, aunque los estudios son inconsistentes. Los datos sobre fracturas son más escasos, aunque en análisis *post hoc* se ha observado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales con etidronato, alendronato y risedronato. Los datos de la eficacia de la testosterona o la nandrolona en varones son limitados. La calcitonina ha mostrado capacidad para reducir la osteopenia lumbar. La parathormona ha demostrado eficacia reduciendo la pérdida de DMO lumbar y femoral<sup>189</sup>.

La enfermedad ósea clásica del hiperparatiroidismo es poco frecuente hoy día e incluye desmineralización difusa, reabsorción ósea subperióstica y tumores pardos con aumento de prevalencia de fracturas. Mucho más común es la hipercalcemia asintomática con paratohormona (PTH) elevada, asociada a también a un mayor riesgo de litiasis renal y de fractura. Recientemente se ha descrito una variante (hiperparatiroidismo primario normocalcémico) con calcemia normal y PTH elevada en ausencia de causas de elevación secundaria de PTH. Densitométricamente, se caracteriza por osteopenia cortical, especialmente en el tercio distal del radio y una masa ósea lumbar relativamente bien preservada. Uno de cada 3 pacientes presenta pérdida de DMO a partir de los 10 años de evolución<sup>190</sup>. El tratamiento quirúrgico produce ganancias de masa ósea lumbar y femoral del 10% y radial del 5% en los primeros 4 años tras la intervención<sup>191</sup>.

En el hipertiroidismo se produce un aumento de la frecuencia de activación de las unidades óseas de remodelado con acortamiento de las fases reabsortiva y formativa, y pérdida neta de hueso por efecto directo sobre las células óseas. También se asocia a un balance cálcico muy negativo. El antecedente de hipertiroidismo es un factor de riesgo independiente de fractura osteoporótica<sup>192-194</sup>.

La enfermedad ósea metabólica por hiperprolactinemia está mediada principalmente por el hipogonadismo que secundario origina, si bien se han descrito receptores de prolactina en osteoblastos. La duración de la enfermedad se correlaciona con la gravedad de la pérdida de masa ósea y ésta sólo se revierte parcialmente con el control o curación de la hiperprolactinemia.

Los diabéticos con complicaciones crónicas microvasculares, muestran reducción de la formación ósea y de la masa ósea con recambio bajo de significación clínica incierta. Es independiente del índice de masa corporal, la duración de la enfermedad, el sexo y el grado de control metabólico<sup>190</sup>. Se ha mostrado reducción de la matriz no mineralizada y se ha implicado la glucosilación de proteínas de la matriz ósea. La afectación está desde el diagnóstico<sup>195</sup> y mejora con el tratamiento con insulina<sup>196</sup>.

En los niños con déficit de hormona de crecimiento (GH) existe una reducción de la masa ósea en comparación con niños sanos. Los adultos con déficit de GH tienen un riesgo de fractura ósea aumentado (hasta del triple) junto a una densidad mineral ósea lumbar reducida<sup>197</sup>. En el estudio histomorfométrico se describen volúmenes óseos altos, reducciones de las superficies mineralizadas y de formación ósea y aumento de las superficies de erosión ósea, lo que sugiere una alteración del acoplamiento entre formación y reabsorción ósea. El exceso de secreción de GH produce un aumento del remodelado óseo aunque la masa ósea

depende de otras variables como la existencia de hipogonadismo. La GH es fundamental para el aumento de la masa ósea y para alcanzar el pico de masa ósea que determina en gran medida el riesgo futuro de osteoporosis, por lo que el tratamiento con GH a largo plazo revierte parcialmente la pérdida de masa ósea<sup>191</sup>.

**3.4. Factores de riesgo de fractura:** La probabilidad de padecer una fractura osteoporótica está condicionada por múltiples factores, pero sólo algunos de ellos han demostrado plenamente su influencia.

La masa ósea se considera un determinante principal de la resistencia ósea; se estima que el riesgo de fractura se duplica por cada descenso en la misma de una desviación estándar<sup>198</sup>. Por otra parte otros factores que incrementan el riesgo de fractura y son independientes de la densidad mineral ósea son la edad (incrementa el riesgo de fractura de 2 a 3 veces por década a partir de los 50 años<sup>199</sup>), la historia familiar de fractura (incrementa entre 1,2 y 2 veces), el peso corporal bajo, el hábito de fumar activo y el consumo de glucocorticoides. Pero, sin duda, el factor predictivo más importante es el antecedente personal de fractura por fragilidad, que multiplica hasta por 8 el riesgo de una sufrir nueva fractura<sup>200</sup>.

### 9.5. Diagnóstico:

Medición de la densidad mineral ósea: La medición de la densidad mineral ósea (DMO), determinada por el cociente entre la masa ósea medida en gramos y la superficie del hueso medida en cm<sup>2</sup>, se ha convertido en el elemento esencial para el diagnóstico de la osteoporosis y la evaluación del riesgo de fractura. La densitometría ósea mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA) es el método mejor validado por su capacidad para predecir fracturas determinadas por fragilidad ósea; por su gran versatilidad, que hace posible realizar mediciones en los lugares de mayor importancia clínica como son las localizaciones lumbares y femorales, y por su adecuada precisión y su rapidez de medición, con una exposición a radiación mínima, por lo que se esta técnica se considera actualmente el patrón oro en el diagnóstico de la osteoporosis<sup>201</sup>. Existen otras técnicas de estimación de masa ósea, como la absorciometría simple de rayos X (SXA), la tomografía computarizada cuantitativa (QCT) y los ultrasonidos cuantitativos (QUS), capaces de predecir riesgo de fractura, pero su aplicación clínica no está establecida.

Las indicaciones de la densitometría ósea en la práctica clínica han sido recientemente revisadas por diversas organizaciones científicas que incluyen la *International Society for Clinical Densitometry (ISCD)*, *US Preventive Services Task Force (USPSTF)*, *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* y *National Osteoporosis Foundation (NOF)*<sup>202</sup>:

Existe acuerdo general en recomendar la realización de una densitometría en todas mujeres a partir de los 65 años y en posmenopáusicas más jóvenes cuando presenten factores de riesgo de fractura osteoporótica. Estos factores incluyen la historia previa de fractura, el antecedente familiar de fractura, el peso corporal bajo, el hábito de fumar activo y la presencia de enfermedades subyacentes o tratamientos farmacológicos concomitantes que aumenten el riesgo de osteoporosis.

En el seguimiento de aquellos pacientes con baja DMO se puede recomendar un control densitométrico en un plazo de entre 1 a 3 años (según el cambio esperado de masa ósea).

Determinaciones analíticas en el estudio de la osteoporosis: El estudio analítico de la osteoporosis precisa excluir causas secundarias de la misma y marcadores del metabolismo óseo, incluyendo determinaciones hematológicas y bioquímicas con valores de calcio, fósforo, función hepática y renal, hormonas tiroideas y niveles de vitamina D.

Respecto a esta última, los niveles de Calcidiol o 25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> son el índice más fiable para definir las situaciones de déficit, insuficiencia, hipovitaminosis, suficiencia y toxicidad de vitamina D. El Calcitriol o 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> es la hormona biológicamente activa del complejo vitamina D y la que ejerce sus funciones a través de receptores propios en órganos diana, estimulando la absorción intestinal del calcio y el incremento de la reabsorción ósea e inhibiendo la producción de paratohormona<sup>203</sup>. Sus niveles se han relacionado con una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o esclerosis múltiple, ya que suplementos nutricionales y farmacológicos de vitamina D pueden mejorar estas enfermedades y detener su progresión<sup>204</sup>.

La presencia de manifestaciones sugestivas de osteoporosis secundaria determinará la realización de pruebas específicas<sup>205</sup>, como por ejemplo son PTH si existe sospecha de hiperparatiroidismo primario, y cortisol libre urinario o test de Nugent para descartar síndrome de Cushing.

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo son enzimas u otras proteínas secretadas por los osteoblastos u osteoclastos, o bien sustancias producidas durante la formación o la degradación del colágeno tipo I (principal proteínas que forma la matriz orgánica del hueso). Informan sobre la tasa global de remodelado en un momento puntual. Se clasifican<sup>206</sup> en marcadores de formación ósea (isoenzima ósea de fosfatasa alcalina, propéptido del colágeno tipo I y osteocalcina) y reabsorción ósea (telopéptidos N y C del

colágeno tipo I, fosfatasa ácida resistente a tartrato y catepsina K). Algunos estudios indican que concentraciones elevadas de marcadores de reabsorción ósea muestran capacidad para predecir el riesgo de fractura, independiente de la DMO, especialmente en personas de edad avanzada. Otra utilidad potencial sugerida es el seguimiento de los tratamientos antiosteoporóticos<sup>207</sup>. La reducción a los 3 ó 6 meses de las concentraciones de marcadores de remodelado (> 50-60% del valor basal) es un indicador potencialmente útil de respuesta.

#### **9.6. Predicción del riesgo absoluto de fractura. Herramienta FRAX®**

La herramienta FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*)<sup>199</sup> ha sido desarrollada por la OMS, está basada en modelos individuales que integran factores clínicos de riesgo con la DMO del cuello femoral. Está calibrada en diferentes países, entre ellos España.

Calcula la probabilidad de fractura de cadera y fracturas osteoporóticas más importantes a 10 años, en hombres y mujeres mayores de 50 años. Se recomienda no utilizarla en quién ya está en tratamiento y en mujeres con fractura por fragilidad previa se debe considerar tratamiento sin necesidad de realizar ningún cálculo adicional.

Los factores de riesgo que utiliza esta herramienta son: edad (40-90 años), sexo, peso (kg), estatura (cm), fractura por fragilidad previa, antecedentes de fractura de cadera en padres, consumo activo de tabaco, toma de glucocorticoides (actualmente o durante más de 3 meses con una dosis diaria de prednisona de 5 mg o equivalente), artritis reumatoide, consumo de alcohol (ingesta superior a 3 unidades/día), otras causas osteoporosis secundaria, DMO de cuello femoral (si se conoce).

Las guías de la *NOF* proponen tratamiento farmacológico si el riesgo de fractura de cadera a 10 años es superior al 3% o riesgo a 10 años de cualquier tipo de fractura mayor al 20%.

#### **9.7. Tratamiento de la osteoporosis.**

9.7.1. Medidas generales: En mujeres posmenopáusicas y ancianos la ingesta cálcica recomendada se sitúa en los 1.200 mg/día, que deben conseguirse mediante un aporte dietético equilibrado y suplementos farmacológicos cuando se considere oportuno. En España se estiman unos aportes medios de 472 mg/día en varones y 914 mg/día en mujeres<sup>208</sup>.

El papel de un estatus apropiado de vitamina D se considera en la actualidad un factor de primer orden el manejo del paciente osteoporótico. La prevalencia significativa de estados de insuficiencia de vitamina D en población de riesgo justifica esta consideración<sup>202</sup>. Diversos

estudios en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis han descrito una prevalencia de niveles séricos de vitamina D inferiores a 30 ng/ml del 64%<sup>209</sup>.

Los alimentos tienen un contenido escaso en vitamina D; además, la ingesta media en España es escasa, oscilando entre 60 y 200 UI/día. Sin embargo, la síntesis cutánea es más que suficiente para aportar las necesidades diarias, que se ha calculado en alrededor de 400 UI (10 µg/día). Se calcula que una exposición solar de 15 minutos/día sobre la cara y antebrazos es suficiente para aportar todas las necesidades de vitamina D<sup>210</sup>. En personas mayores, dado que su piel tiene menor capacidad de producir vitamina D y, además, realizan generalmente menos actividades al aire libre<sup>211</sup>, los niveles son con frecuencia más difícil de obtener.

La intervención con suplementos de vitamina D de 800 a 1000 UI/día añadido al calcio en población anciana deficiente parece disminuir el riesgo de fracturas periféricas en un 40%<sup>212</sup>.

La vitamina K es necesaria para la gammacarboxilación de 3 proteínas de la matriz ósea, para la formación de hidroxapatita y formación de hueso. Hay algunos estudios, que recomiendan aumentar la ingesta diaria de vitamina K para mejorar la DMO<sup>213</sup>.

9.7.2. Tratamiento farmacológico: Incluye los fármacos anticatabólicos (anteriormente denominados antirreabsortivos), que disminuyen la frecuencia de activación de unidades de remodelado, y los fármacos anabólicos, que favorecen un balance óseo positivo<sup>214</sup>.

a) Terapia estrogénica: La mejor evidencia disponible proviene del estudio *WHI* (*Women's Health Initiative*). En este ensayo clínico realizado con más de 16.000 mujeres posmenopáusicas, el tratamiento con estrógenos equinos conjugados más medroxiprogesterona disminuía el riesgo de fracturas de cadera y vertebrales sintomáticas en un 34%<sup>215</sup>. Sin embargo, el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, ictus, enfermedad tromboembólica y cáncer de mama desaconseja su utilización en la prevención de fracturas osteoporóticas.

b) Raloxifeno: Se trata de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos con efectos agonistas sobre la masa ósea. El estudio *MORE* (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), que incluyó a 7.700 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, mostró una reducción del riesgo de fracturas vertebrales del 30-50% en las pacientes tratadas con

raloxifeno a los 3 ó 4 años de tratamiento. Además, el riesgo de cáncer de mama invasivo también disminuyó en un 65%<sup>216, 217</sup>.

c) Bifosfonatos: Son anticatabólicos potentes con indicación aprobada en osteoporosis, enfermedad de Paget e hipercalcemia tumoral. Alendronato es el más estudiado del grupo, siendo capaz de disminuir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en el 50% de los casos y del conjunto de las no vertebrales, en el 47%. La formulación semanal generalizada (70 mg) ha mostrado ser equivalente a la dosis diaria y parece disminuir los efectos adversos digestivos<sup>218</sup>. Existen otras posologías de bifosfonatos mensuales e incluso anuales que mejoran el cumplimiento y, por ende, la eficacia.

d) Calcitonina: Anticatabólico débil. El estudio PROOF (*Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures*), realizado en 1.255 pacientes con osteoporosis posmenopáusicas, mostró una reducción del 36% en las fracturas vertebrales. Ciertas limitaciones metodológicas han cuestionado sus resultados<sup>219</sup>.

e) Teriparatida: Prototipo de fármaco anabólico que actúa estimulando la actividad osteoblástica. La mejor evidencia disponible proviene del FPT (*Fracture Prevention Trial*), realizado con más 1.300 mujeres con osteoporosis posmenopáusica establecida, en el que se comprobó una disminución de fracturas vertebrales del 65% y del conjunto de no vertebrales del 53%, cuando se administró en una pauta subcutánea diaria durante 18 meses<sup>220</sup>.

f) Ranelato de estroncio: Efecto anabólico por la regulación de la diferenciación de las células óseas, lo que estimula la proliferación osteoblástica e inhibe, a su vez, la formación de osteoclastos. Conduce a una reducción del 40% en las fracturas vertebrales a los 3 años y, en un subgrupo de pacientes de alto riesgo, también reduce las fracturas de cadera en el 36%<sup>221</sup>.

g) Denosumab: Anticuerpo monoclonal humano IgG, recientemente comercializado en España. Es el primer inhibidor del receptor para el factor nuclear kappa B (RANKL), que actúa inhibiendo los osteoclastos antes de que puedan alcanzar el hueso y de este modo la resorción ósea<sup>222</sup>. La posología subcutánea es de 60 mg cada 6 meses. El estudio FREEDOM (*Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months*), demostró una reducción del riesgo relativo de fractura vertebral a 3 años del 68% y de cadera de un 40% frente a placebo. Y en el estudio DECIDE (*Determinig Efficacy: Comparison Of Initiating Denosumab vs alEndronate*), demostró una mejora de la densidad mineral ósea en todas las delimitaciones frente al tratamiento estándar con alendronato<sup>223</sup>.

## 10. ENFERMEDAD CELIACA Y OSTEOPOROSIS

El que la EC provoca osteoporosis se conoce desde sus primeras descripciones<sup>133, 224-226</sup>, a pesar de lo cuál y de la multitud de estudios al respecto no se ha llegado a reconocer la manera en que la EC, una enfermedad primariamente digestiva, puede afectar al hueso.

Se estima que en el momento del diagnóstico un tercio de los niños celíacos presentan osteoporosis, un tercio osteopenia y únicamente un tercio tienen conservada la densidad mineral ósea (DMO)<sup>9</sup> y se ha descrito una prevalencia de OS entre celíacos doble a la de la población no afecta de su mismo rango de edad<sup>10</sup>. Incluso más de la mitad de los pacientes celíacos con marcadores inmunológicos positivos y asintomáticos desde el punto de vista digestivo, pueden presentar una afectación ósea en el momento del diagnóstico<sup>133, 227-232</sup>, y aún con grados de lesión duodenal Marsh 1 o 2.

Como consecuencia de esta mayor frecuencia de OS, los pacientes celíacos presentan un elevado riesgo de fractura, estimado entre 3,5 a 7 veces superior a la población de su misma edad y sexo no afecta<sup>233</sup>. Y hasta uno de cada cuatro tienen historia de fracturas establecidas<sup>234</sup>. Son numerosos los estudios que han permitido documentar la presencia de una pérdida de masa ósea como frecuencias variables, que oscilan en torno al 40%<sup>135, 163, 228, 235-241</sup> (Tabla 5). La amplia variabilidad de la frecuencia de baja DMO en estos estudios podría estar influenciada por diversos factores, incluyendo los criterios de diagnóstico de OS, el método de medición, y la localización del esqueleto donde se lleva a cabo la misma, la selección de los pacientes y su estudio antes o después de iniciar la DSG. En todo caso, los datos disponibles en conjunto corroboran un claro aumento de prevalencia de baja DMO sobre la población general.

Valdimarsson<sup>242</sup> desarrolló un estudio prospectivo sobre 63 pacientes, observando prevalencia de OS (estimada en función del Z score) del 22% en antebrazo, del 18% en cadera y del 15% en zona lumbar. Bardella<sup>243</sup> únicamente observó baja masa ósea en las mujeres con el diagnóstico de EC en la edad adulta. Meyer<sup>240</sup>, describió una prevalencia de baja masa ósea en columna lumbar de un 38%, y en cadera de un 44%.de los pacientes analizados.

La osteopenia se ha demostrado tanto en pacientes con clínica clásica<sup>233</sup>, en subclínicos<sup>244</sup> y en asintomáticos<sup>135</sup>, en incluso Mustalahti<sup>227</sup> observó paradójicamente mayor afectación en asintomáticos para clínica digestiva, sin embargo grupo de expertos mantienen aún hoy en día que únicamente se debería realizar DMO en aquellos con clínica clásica<sup>190</sup>. Por tanto la presencia o el tipo de síntomas de la EC no predice la existencia de baja masa ósea y se han tratado de indentificar otros factores determinantes.



**Tabla 5:** Densidad Mineral Ósea en pacientes celiacos previo al inicio de la dieta (Scott, 2000<sup>235</sup>)

Análisis	Valor medio	Número de estudios
Z-score lumbar	-1,3	14 (490)
Z-score cadera	-1,1	7 (239)
T-score lumbar	-1,7	1(86)
T-score cadera	-1,4	1 (86)
% Con osteoporosis lumbar	26	6 (212)
% Con osteoporosis cadera	11	3 (102)
% Con osteopenia lumbar	41	4 (188)
% Con osteopenia cadera	43	3 (102)

Se ha planteado la conveniencia de realizar una densitometría mineral ósea a todos los pacientes adultos celiacos en el momento del diagnóstico, al tratarse de un método simple y no invasivo, con una gran precisión<sup>245</sup> (el margen de error se estima en tan sólo un 5-6%). De hecho existe un consenso en la bibliografía para estudiar el estado óseo de los pacientes celiacos al diagnóstico mediante DMO<sup>233</sup> a fin de planificar un esquema terapéutico; sin embargo, estudios más recientes cuestionan la oportunidad de esta medida al considerarla de baja rentabilidad<sup>246</sup>, salvo en enfermos con clínica<sup>190</sup>.

El modesto incremento del riesgo de fractura en los enfermos con EC según algunos estudios no justificaría la realización de rutina de densitometrías<sup>235</sup>, mientras otros aconsejan su realización en la mayoría de los pacientes<sup>247</sup>, ya que la clínica digestiva no es un factor condicionante de mayor riesgo<sup>248</sup> produciéndose baja DMO y aumento tras DSG en enfermos asintomáticos para la clínica digestiva<sup>227</sup>. También existe la duda de realizarlo en el momento del diagnóstico o durante su seguimiento. En todo caso, el principal beneficio se obtendría cuando de los resultados de la densitometría se derive un tratamiento diferente a la simple DSG. Al estar el desarrollo de OS influenciada por múltiples factores de riesgo, sería conveniente identificar aquellos clave o utilizar una puntuación o score a 10 años de riesgo de fractura.

Por otro lado y en sentido inverso, también existe una mayor prevalencia de EC entre pacientes con OS: algunos estudios han mostrado una frecuencia 10 veces superior de

enfermedad celiaca subclínica entre pacientes diagnosticados de osteoporosis<sup>249</sup>, siendo la relación tan estrecha entre ambas entidades que la falta de mejoría de la DMO tras la introducción de la DSG se ha relacionado con la persistencia lesión duodenal<sup>233</sup>. Por este motivo, estaría indicado el despistaje de enfermedad celiaca mediante anticuerpos específicos en pacientes con OS, una estrategia que permite diagnosticar entre 4<sup>250</sup> y 17<sup>251</sup> veces más celíacos.

Por contra, otros estudios<sup>246, 252-254</sup> no han observado una mayor prevalencia de EC entre pacientes con OS, negando el coste-eficacia del mencionado despistaje<sup>224</sup>. Estos estudios sin embargo, pueden ser cuestionados en que sólo se sirven de determinaciones serológicas, empleando incluso anticuerpos de baja sensibilidad, que en todo caso es menor del 50% en el caso de la EC en adultos. De hecho, el trabajo de Legroux-Gérot<sup>254</sup> y colaboradores realizaba cribado de EC en pacientes con OS mediante determinación de títulos de anticuerpos antitiroglobulina y únicamente en aquellos con título positivo se realizaba AAtTG, estrategia que podemos afirmar como errónea debido a la baja sensibilidad de los anticuerpos antigliadina en adultos, hecho que seguro pudo generar un infradiagnóstico de enfermos celíacos. Además el dintel de positividad para AAtTG lo estableció en 50 U/mL, demasiado elevado sobre el de 2 U/mL que actualmente se recomienda en el caso de los adultos<sup>77</sup>. Estos resultados fueron ya muy criticados en el momento de su publicación.

En el resto de estudios que no encontraron aumento de prevalencia de EC en la osteoporosis adolecen de los mismos errores metodológicos en el diagnóstico de la enfermedad celiaca: Mather et al<sup>255</sup> realizando anticuerpos antiendomiso, Lindh<sup>250</sup> et al antigliadina y otros como Legroux con un dintel de anticuerpos antitransglutaminasa demasiado elevado como Laadhar et al que marcaba el diagnóstico en 10 U/ml, o incluso algunos que sí ven esta relación como Stenson<sup>251</sup> et al que marcaba el dintel en 20 U/ml.

**10.1. Etiopatogenia de la osteoporosis en la enfermedad celiaca:** Dos líneas explicativas diferentes han tratado de justificar el origen de la baja DMO en la EC: La primera de ellas establece el origen de la OS en la malabsorción por la atrofia intestinal que determina la EC; no en vano la osteomalacia fue reconocida como la primera manifestación ósea de la EC desde sus primeras descripciones<sup>256</sup>, algunos estudios encuentran relación con el mayor grado de lesión duodenal<sup>257</sup>. La segunda línea más recientemente propuesta relaciona la baja DMO con la presencia de la inflamación crónica<sup>224</sup>. Además hay estudios que incluso lo relacionan con una asociación genética de ambas enfermedades como interrelación y no algo directo<sup>258</sup>.

Respecto a la teoría malabsortiva, conocemos que el déficit de vitamina D es común entre pacientes con EC, en los que además no existen alteraciones en la expresión de los

receptores de vitamina D<sup>259</sup>, ni mayor número de mutaciones genéticas del receptor que interfieran con el metabolismo de la vitamina D<sup>260</sup>.

La coincidencia de intolerancia a la lactosa es frecuente entre los pacientes celíacos, estimándose en un 10%, pero pudiendo aumentar hasta el 50%<sup>6, 45, 46, 118</sup> en el caso de pacientes con síntomas evidentes de malabsorción. La restricción de la ingesta de leche puede agudizar el déficit de vitamina D. Sin embargo, no debemos olvidar que el aporte dietético de vitamina D únicamente suple el 5-10%<sup>261</sup> de los requerimientos, debiendo el resto ser obtenido de la exposición solar. Sin embargo, en los estudios desarrollados en celíacos no se observa clara asociación entre niveles de vitamina D y afectación ósea, como tampoco en otras enfermedades intestinales, como en la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>261</sup>.

Una función menos conocida de la vitamina D es su papel en la activación de los linfocitos T, que mantienen la integridad de la mucosa intestinal evitando la infección<sup>262</sup> y regulando las uniones entre proteínas<sup>263</sup>. Por este motivo, desde hace tiempo se ha relacionado su déficit como un factor desencadenante de enfermedades autoinmunes e inflamatorias<sup>204</sup>.

Diversos autores proponen que otros déficits en vitaminas liposolubles (A, K y E) e incluso hidrosolubles (C, B12 y B6), o en minerales como hierro, calcio, fósforo, cobre, zinc, boro, flúor, todos ellos necesarios para un metabolismo óseo normal<sup>264</sup> resultan de la malabsorción intestinal en los pacientes celíacos: Se ha demostrado una absorción de calcio reducida en un 45% en adultos con EC no tratados, seguida por una mejora del 52% tras 6 meses de seguimiento de DSG<sup>265</sup>.

El hiperparatiroidismo es uno de los factores implicados: Incluso en pacientes con niveles séricos normales de vitamina D, niveles elevados de PTH se han relacionado con la pérdida de masa ósea<sup>266</sup>. Otro factor hormonal implicado es el descenso en los niveles de IGF-1 (somatomedina C)<sup>267</sup> en los pacientes con menor masa ósea, relacionándose con niveles disminuidos de zinc<sup>268</sup>, que se normalizaron tras la introducción de la DSG.

En la etiología de la OS en la EC se mantienen, por supuesto, aquellos factores comunes para el resto de la población<sup>269</sup> (antecedentes familiares, edad, menopausia, actividad física, tabaco,...) y otros específicos como la influencia genética, deficiencias de vitaminas ya comentadas, alteraciones hormonales y el proceso inflamatorio en sí mismo.

Los años de exposición al gluten de la dieta no parecen ser un factor relevante para la DMO, según la mayoría de los estudios<sup>135, 239, 240, 270, 271</sup>, como tampoco la propia ingesta de calcio ni la menopausia precoz<sup>231</sup>, otros sí encuentran una relación inversa entre los años de DSG y la ingesta de calcio<sup>272</sup>. Existen pocos datos con respecto al sexo, pero la mayoría de estudios no muestran diferencias al respecto<sup>198, 231, 240, 242, 273</sup>. Otro factor relacionado con un peor estado óseo es un bajo índice de masa corporal (IMC)<sup>233, 269, 274</sup>. Los pacientes con persistencia de atrofia vellositaria a pesar de un correcto cumplimiento de la DSG (EC refractaria) constituyen un grupo especialmente susceptible a padecer OS, con una prevalencia del 58% frente al 22% descrita entre aquellos respondedores a la DSG<sup>274</sup>.

La segunda teoría explicativa del origen de la OS en la EC plantea que el estado proinflamatorio de estos pacientes determina la baja densidad mineral ósea, estableciendo nexos de unión con otras enfermedades proinflamatorias como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>275</sup>.

Estudios en EII destacan el papel cada vez más preponderante de la propia actividad inflamatoria, se asocian niveles elevados de osteoprotegerina. El sistema constituido por el ligando del receptor para el factor nuclear kappa B (*Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand*, o RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) representa un potencial nexo de unión entre inflamación y la homeostasis ósea, y también un ejemplo de osteopenia mediada por la inflamación, como ocurre en la EII<sup>225, 276</sup>. La citoquinas pro-inflamatorias inducen la formación de RANKL, e incluso los linfocitos T activados pueden activar la osteoclastogénesis directamente a través del RANKL, con la consiguiente pérdida de masa ósea<sup>277</sup>. Por último, existe una relación directa entre niveles séricos de Interleuquina (IL)-6 y masa ósea lumbar<sup>278</sup>. Los estudios recientes introducen una teoría del factor local mediado por interleuquinas como determinante de la afectación ósea en los pacientes celíacos, demostrando aumento de niveles de IL-6 y del ratio de RANKL/OPG<sup>279</sup>.

La EC de por sí supone un importante deterioro de la calidad de vida<sup>233</sup>, que se agrava por la presencia de OS y su manifestación clínica como fracturas, lo que constituye una razón para mantener una actitud intervencionista tratando de prevenir su aparición y/o aminorar sus consecuencias.

**10.2. Riesgo de fractura en la EC:** La OS determina un riesgo aumentado de fractura ósea, su manifestación clínica más relevante, sin que los datos disponibles en la literatura permitan establecer de modo preciso su magnitud, en tanto que muestran amplia disparidad. Las limitaciones al comparar los estudios disponibles proceden del modo en el que se recogieron los datos: informes de fracturas, cuestionarios, ingresos hospitalarios, con lo que es

posible que la prevalencia de fracturas vertebrales (y todas en general) esté infravalorada. Uno de los problemas comunes de estos estudios de riesgo de fractura es que adolecen de ausencia de una correcta valoración morfométrica de la columna vertebral, lo que infraestima las fracturas a dicho nivel<sup>241</sup>, o bien no se desarrollan mediante encuestas o métodos validados, como el índice FRAX<sup>199</sup>.

**Tabla 6:** Estudios de riesgo de fractura en celíacos (Scott, 2000<sup>235</sup>)

Autor	Población de estudio	Fractura	Riesgo de fractura (95% IC)
Vasquez <i>et al</i> <sup>241</sup>	Serie hospitalaria en Argentina. n=165 con 165 controles con síntomas gastrointestinales	Periféricas	OR 3,5 (1,8-7,2)
		Columna lumbar	OR 2,8 (0,7-11,5)
Fickling <i>et al</i> <sup>280</sup>	Serie hospitalaria en Inglaterra. n=75 con 75 controles de misma edad y sexo	Cualquiera	$\chi^2= 10,7$ p=0,0004
Thomason <i>et al</i> <sup>236</sup>	Población Inglesa n=244 con 161 controles de misma edad y sexo	Cualquiera	OR 1.05 (0,68-1,62)
		Antebrazo	OR 1,21 (0,66-2,25)
West <i>et al</i> <sup>234</sup>	Estudio de cohortes basada en los diagnósticos de ingresados n=4732 con 23620 controles de misma edad y sexo	Cualquiera	HR 1,30 (1,16-1,46)
		Cadera	HR 1,90 (1,20-3,02)
		Cúbito, radio	HR 1,77 (1,35-2,34)
Moreno <i>et al</i> <sup>281</sup>	Serie hospitalaria en Argentina. n=148 con 292 controles de misma edad y sexo y con síntomas gastrointestinales	Cualquiera	OR 5,2 (2,8-9,8) EC clásica
			OR 1,7 (0,7-4,4) EC asintomática
Vestergaard <i>et al</i> <sup>237</sup>	Serie hospitalaria en Dinamarca n=1021 con 3063 controles de misma edad y sexo	Cualquiera	IRR 0,7 (0,45-1,09)
		Lumbar	IRR 2,14 (0,70-6,57)
		Colles	IRR 2,00 (0,58-6,91)
		Cuello Femoral	IRR 0,71 (0,27-1,89)
Davie <i>et al</i> <sup>282</sup>	Mujeres de más de 50 años (n=383) y controles (n=445)	Cualquiera	OR 1,51 (1,13-1,5)
Ludvigsson <sup>238</sup>	Cohorte sueca poblacional	Cualquiera	HR 1,4 (1,3-1,5)
		Cadera	HR 2,1 (1,8-2,4)

Existen 8 grandes estudios de prevalencia/incidencia de fractura en la enfermedad celíaca (Tabla 6)<sup>235</sup>, cuyos resultados son bastante discordantes: en uno de ellos<sup>241</sup> realizado en Argentina sobre 165 pacientes los investigadores encontraron una prevalencia de fracturas periféricas más de 3 veces superior a la de los controles. Como resultado relevante, el mismo

estudio mostró una mayor prevalencia de fracturas a nivel lumbar presente únicamente en aquellos pacientes con síntomas clásicos de EC<sup>281</sup>.

Un estudio retrospectivo en Inglaterra de pacientes celíacos<sup>280</sup> demostró que un 21,3% presentaban historia de fractura, frente al 2,7% de los controles no celíacos ( $p=0,0004$ ), lo que representaba un riesgo relativo (RR de 7,0).

Por el contrario, en otros estudios<sup>236</sup> en la misma región geográfica incluyendo un importante número de pacientes no encontraron diferencias significativas. En contraste, otros dos estudios europeos con un importante número de pacientes incluidos describieron un discreto aumento del riesgo de fractura. Finalmente el último de los estudios individuales publicados<sup>238</sup> realizado en Suecia sobre 13.000 pacientes y 65.000 controles mostró un aumento del riesgo de fractura del 2,1% (IC 95%: 1,8-2,4) para fractura de cadera y de 1,4% (IC 95 %: 1,3-1,5) para cualquier tipo de fractura.

Finalmente, Olmos *et al*<sup>283</sup>, en un metaanálisis de los estudios previos que incluyó 21.000 pacientes celíacos y cerca de 100.000 controles confirmó un aumento de la prevalencia de fracturas del 43% en el grupo de EC (8,7% frente a 6,1%).

### 10.3. Tratamiento osteoporosis en la enfermedad celíaca.

El primer tratamiento para la osteoporosis en la enfermedad celíaca lo constituye la dieta exenta de gluten: existen multitud de estudios sobre el efecto de la DSG sobre la densidad ósea y la absorción de calcio<sup>163, 198, 228-231, 239, 272-274, 284-286</sup>. Tras un año de su instauración, la DSG conduce a una recuperación de la masa ósea, en torno a un 5%<sup>133</sup>, pero sin llegar a normalizarse. El grado de recuperación es mayor entre los pacientes celíacos jóvenes<sup>228</sup> que entre los adultos<sup>137, 228, 242</sup>, lo que se explica en parte por el hecho de que el 97% de la masa ósea se gana en las dos primeras décadas de vida y pasado este tiempo es complicada la recuperación plena. Ciacci *et al* de hecho considera que únicamente se puede producir un aumento de masa ósea si la DSG se inicia antes de los 25 años de edad<sup>287</sup>. La mayor ganancia se establece el primer año<sup>231, 242</sup>. De todos modos, uno de las principales limitaciones del tratamiento es su cumplimiento, lo que podría también contribuir a los bajos grados de respuesta terapéutica general, en torno al 30%<sup>3, 288</sup>.

El tratamiento farmacológico se indicaría para aquellos pacientes en los que no se consiguen los objetivos de recuperación de masa ósea, y no diferiría del de la OS de otras causas; sin embargo, carecemos de datos en la literatura de su empleo y efecto.

La declaración de consenso sobre tratamiento de la OS<sup>289</sup> afirma que la ingesta adecuada de calcio y de vitamina D es un factor crítico para la adquisición de masa ósea y su mantenimiento: recomienda garantizar una ingesta de 1.200-1.500 mg/día de calcio y de 400 U/día de vitamina D, aunque no se ha demostrado una mejoría de la densidad ósea tras esta suplementación. La adherencia al tratamiento se revela como un aspecto crucial, para lo cual es necesario mantener la motivación del paciente: de hecho, el tratamiento con calcio y vitamina D es el más frecuentemente abandonado entre estos pacientes al tener que tomarlo a diario, mientras que la terapia hormonal y bifosfonatos (de administración semanal) suelen tener un cumplimiento correcto<sup>290</sup>. Sería necesario ensayar nuevas posologías para poder garantizar el correcto cumplimiento.

# **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



## HIPÓTESIS DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La asociación de la EC y la baja DMO se conoce desde las primeras descripciones de la enfermedad en los años 30 del pasado siglo; entre los pacientes celíacos se ha descrito clásicamente una mayor frecuencia de osteopenia/osteoporosis que la observada en la población general (para la misma edad y sexo).

Existen varias teorías que explican esta asociación (hipocalcemia, déficit de vitamina D, actividad inflamatoria, ...), todas ellas con clara plausibilidad biológica, pero ninguna ha podido ser demostrada mediante estudios bien diseñados, por lo que a día de hoy seguimos sin conocer el mecanismo y el origen causal último de la baja DMO en la EC.

Mediante este estudio se pretende conocer la prevalencia de OS y OT en el momento del diagnóstico de EC en una serie de pacientes españoles diagnosticados en la edad adulta, entre los que se espera un elevado porcentaje de síntomas atípicos y grados de lesión duodenal variados. Este tipo de enfermos han sido poco estudiados y en ellos la detección temprana de una baja DMO representaría la ventaja de tratar su corrección a través de medidas preventivas y/o terapéuticas.

También se pretende inferir el origen causal de la pérdida de masa ósea en estos enfermos, estableciendo el nivel de vitaminas, oligoelementos y estado hormonal en el momento del diagnóstico y tras un año de tratamiento con DSG. El metabolismo óseo es complejo e implica a numerosos factores hormonales y nutricionales, pero no existen estudios para la mayoría de ellos sobre la prevalencia de su déficit, su relación con la masa ósea y la recuperación tras la intervención. Este estudio constituiría el primero que incluye de una manera global a todos ellos.

La valoración de la situación ósea debe estimarse mediante una densitometría ósea, sin que esté aclarado en que momento de la evolución de la enfermedad celiaca debería realizarse, pues se han descrito importantes mejorías en la DMO tras el inicio de la DSG. El estudio sistemático de los adultos celíacos mediante DMO goza de cierto consenso en la literatura<sup>233</sup>, pero su uso de manera indiscriminada podría no resultar coste-efectivo en términos de prevención del riesgo de fractura. Sin embargo un mejor conocimiento de los factores implicados y de la evolución de la osteoporosis en adultos con enfermedad celiaca tras su diagnóstico podría permitir racionalizar el uso de exploraciones complementarias, permitiendo la selección de aquellos pacientes celíacos con mayor riesgo de osteoporosis. Por ello, consideramos que la determinación de los principales factores de riesgo asociados a OS

en este grupo de pacientes podría optimizar el uso de pruebas diagnósticas aumentando su coste-efectividad.

Es de gran importancia establecer el efecto que la DSG (el tratamiento primordial de la EC), posee sobre la DMO de los pacientes adultos. En la mayoría de los pacientes pediátricos está bien establecido que el inicio de la DSG se acompaña de una mejoría o normalización de las DMO y/o de los parámetros analíticos en el plazo de 6 meses<sup>228</sup>. Esta evolución podría ser más lenta y no plena en el caso de los adultos, que precisarían en los casos más desfavorables (OS establecida con T-score inferior a  $-2,5$  DE y sin respuesta ósea tras 12 meses de seguimiento de DSG) tratamiento adicional con fármacos, pudiendo ser los bifosfonatos los más apropiados *a priori* por su mayor seguridad y experiencia acumulada en su uso prolongado. Adicionalmente, deberíamos reconocer una afectación diferente de la EC sobre el metabolismo del hueso en las distintas edades, a todas luces diferente sobre un hueso en formación (como el del niño) y un hueso adulto.

Entre los interrogantes a los que deseamos dar respuesta está el grado de la recuperación de la DMO así como la modificación en el riesgo de fractura tras un año de DSG y establecer en que medida los pacientes celíacos muestran una respuesta al tratamiento dietético, empleando en aquellos con peor estado y con falta de respuesta un tratamiento temprano con bifosfonatos.

# OBJETIVOS

## **OBJETIVO GENERAL**

Estimar la prevalencia de osteoporosis, osteopenia y la DMO en pacientes celíacos diagnosticados en la edad adulta, sus factores determinantes así como los cambios en los indicadores de resorción ósea y de DMO tras la introducción de una dieta exenta en gluten.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Estimar la prevalencia de OS y OT mediante densitometría ósea radiológica de doble energía axial o DEXA (método inocuo que permite predecir el riesgo de fracturas) y el nivel de marcadores de formación (fosfatasa alcalina ósea sérica) y de resorción ósea (Telopéptido N-amino terminal urinario) en pacientes celíacos adultos reclutados en una consulta de Aparato Digestivo en el momento del diagnóstico.
2. Identificar los posibles factores de riesgo de origen nutricional y/o endocrinológicos asociados a la pérdida de masa ósea: déficit de vitamina D, parámetros nutricionales (proteínas, vitamina A, hierro, vitamina B12, ácido fólico, cobre), S-DHEA, IGF-1, PTH, y PCR como marcador de inflamación.
3. Analizar los cambios producidos en las mediciones antropométricas (talla, peso, IMC) y en los datos analíticos nutricionales y endocrinológicos después de 6 y 12 meses de dieta exenta de gluten.
4. Evaluar las variaciones en la DMO y el riesgo de fractura tras 12 meses desde la introducción de una dieta exenta de gluten, mediante el método FRAX avalado por la OMS.

# **PACIENTES Y METODOS**

## 1. Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo, con algunos componentes analíticos:

### 1.1 Componente descriptivo:

Estimación de la frecuencia de osteopenia/osteoporosis mediante la medición de la DMO, descripción de las características clínicas básicas de los enfermos y de los niveles de los parámetros analíticos.

### 1.2. Componentes analíticos:

- Comparación de los indicadores antropométricos y de laboratorio entre los enfermos celíacos con OS/OT y aquéllos sin esta alteración. Este diseño transversal nos permite identificar qué alteraciones se asocian al estado de OS/OT en estos pacientes.

- Estudio antes/después: se evalúan los cambios en los niveles basales de los indicadores antropométricos, los parámetros analíticos y del riesgo de fractura tras 12 meses de introducir la DSG. La comparación de los cambios producidos en el tiempo (diseño longitudinal) nos indican los cambios que acompañan a la introducción de la DSG, aunque no pueden descartar otras explicaciones paralelas (evolución natural, regresión a la media, etc.)

## 2. Sujetos de estudio

### 2.1. Selección de los Pacientes:

Se reclutaron de manera consecutiva a todos los pacientes adultos diagnosticados de EC en la consulta de Aparato Digestivo del Hospital General de Tomelloso desde junio de 2008 a enero de 2011. En todos los casos se realizó historia clínica completa con antecedentes personales y familiares de osteoporosis y otras enfermedades autoinmunes, anamnesis orientada de sus síntomas digestivos y extradigestivos, y exploración física detallada. Se realizó endoscopia digestiva alta para el diagnóstico de la EC mediante la toma de biopsias a distintos niveles del tracto digestivo alto: al menos seis muestras en 2ª y 3ª porciones duodenales, y muestras de antro gástrico para estudio de la presencia de *Helicobacter pylori*.

- **Criterios de Inclusión:** Pacientes celíacos adultos con diagnóstico actual y sin tratamiento previo mediante dieta sin gluten. Para el correcto diagnóstico y tipificación en un enfermo como celíaco se siguieron los los siguientes 5 criterios:

1. Presencia de una anatomía patológica concordante con una enfermedad celiaca en la toma de biopsia duodenal en base a la clasificación de Marsh. Se tomaron para ello un mínimo de 6 muestras de distintas áreas de la mucosas de segunda y tercera porciones duodenales, que fueron analizadas por anatomopatólogos expertos. La biopsia duodenal fue repetida en aquellos pacientes con un estadio Marsh I tras 6 meses de DSG, con el fin de confirmar su diagnóstico y diferenciar de una posible sensibilidad al gluten<sup>51, 72</sup>.
2. Existencia de manifestaciones clínicas o síntomas extraintestinales compatibles.
3. Anticuerpos antitransglutaminasa IgA positivos, determinados mediante ELISA; en aquellos pacientes con déficit de IgA se realizó determinación de Anticuerpos antitransglutaminasa IgG. La positividad se estableció en 2 UI/mL<sup>77</sup>.
4. Presencia de un haplotipo HLA-DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) o HLA-DQA1\*03-DQB1\*0302 (DQ8), ambos de riesgo para EC.
5. Cambios clínicos, histopatológicos y bioquímicos tras el inicio de la DSG. Aquellos pacientes que únicamente reflejaron desaparición de los síntomas sin cambios histopatológicos o analíticos fueron diagnosticados de Sensibilidad al gluten y excluidos del estudio.

- **Criterios de Exclusión:** Se excluyeron todos aquellos pacientes en los que existía una causa de pérdida de masa ósea concomitante y/o ajena a la propia EC (Síndrome de Cushing, hipertiroidismo, déficit de GH, acromegalia, etc.), que serían tratados en base a su enfermedad causal.

Fueron excluidos igualmente los sujetos menores de 16 años y mayores de 70, además de mujeres embarazadas o enfermos que una vez informados no aprobaron su inclusión.

## 2.2. Numero de pacientes:

El número total de pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca e inicialmente reclutados fue de 40. Del total de pacientes, 36 realizaron una DSG y concluyeron el estudio. Las cuatro pérdidas se produjeron tras la visita de los 6 meses y se debieron, en un caso, a un abandono voluntario, dos pacientes fueron excluidos por incumplimiento del tratamiento tras comprobar que habían abandonado la DSG tras la revisión del 6º mes, y una paciente quedó embarazada tras la visita del 6º mes, por lo que no se llevó a cabo el estudio analítico y densitométrico final.

### 3. Variables y fuentes de información

3.1. Variable diagnóstica principal: Biopsia duodenal. Las muestras de biopsia duodenal fueron tomadas en pacientes referidos a la consulta de Aparato Digestivo por diferentes causas y en los que el estudio anatomopatológico demostró una lesión concordante con enfermedad celiaca (estadios I a IV de la clasificación de Marsh modificada), una vez descartadas otras causas.

3.2. Variables indicadoras de respuesta o dependientes:

3.2.1. *Variable indicadora de osteopenia/osteoporosis*: Densitometría ósea.

Desde los años 80 en que se introdujo la densitometría DEXA<sup>230</sup>, la masa ósea en los adultos se mide habitualmente mediante este método; la baja masa ósea depende del pico máximo se adquiere entre la segunda y tercera década de vida y la pérdida ósea en etapas más tardías. Para evitar las diferencias propias que pudieran existir entre los diferentes aparatos de medición que deben ser calibrados<sup>291</sup>, se ha establecido un valor estadístico numérico, el *T score*, que representa el número de desviaciones estándar para un individuo sobre respecto a los individuos jóvenes. Otro valor, el *Z score*, es la comparación con los controles de igual edad. Sin embargo, este valor es habitualmente menos empleado para decisiones terapéuticas. El factor predictor de fractura del *T score* es muy dependiente de la edad del paciente, hecho que debería ser tenido en cuenta. Es utilizada para estudios epidemiológicos, pero no debe ser utilizada como criterio único para evaluación de un paciente, en los que se recomienda la utilización de otras herramientas como el FRAX<sup>199</sup>.

Para nuestro estudio se realizó un estudio con DEXA al diagnóstico y a los 12 meses de iniciada la DSG, cuando se establece el máximo de mejoría a nivel óseo<sup>231, 242</sup>. Todas las pruebas fueron llevados a cabo en el mismo centro y con el mismo aparato, para evitar posible variaciones resultantes de problemas de calibración de distintos equipos. Se empleó un densitómetro *Norland XR- 46 Quick Scan* (Norland Medical systems Inc., White Plains, USA) con tecnología de haz lineal (*Pencil beam*) y absorciometría fotónica dual. La precisión de la medida fue al 1% (coeficiente de variación en columna vertebral=1% y en cadera a velocidad estándar de 1,2%, con una exactitud del 1% basado en fantoma de hidroxipatita con DMO =1,0g/cm<sup>2</sup>) y una resolución espacial de 1,5 mm en columna antero-posterior y de 1 mm en cadera. El densitómetro se calibró a diario con un fantoma de hidroxipatita normalizado. Se midió la masa ósea en zona lumbar y en cadera, y tras la un año se repitió la exploración en todos los pacientes en el mismo aparato, para evitar discrepancias y garantizar una comparación fiable<sup>292</sup>.



En un paciente en el estudio a los 12 meses de DSG se obtuvo un resultado en cadera demasiado discordante respecto al previo (T-score inicial de 2,38 y tras el año de 9,08), identificando un posible error de medición por un artefacto en la misma, por lo que la DMO fue repetida confirmando su correcta realización. No se tuvo que repetir ninguna otra DMO.

### 3.2.2. Valoración del riesgo de fractura

Una vez realizada la DEXA se calculó el riesgo de fractura ósea según el método recomendado por la OMS mediante una aplicación informática FRAX desarrollada a tal efecto, en la página web oficial ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)). Esta fórmula utilizada información sociodemográfica y clínica del paciente (edad, sexo, peso, altura, antecedentes personales y familiares de fractura, tabaquismo, consumo de alcohol, y presencia de artritis reumatoide) junto con los datos de la densitometría para calcular el riesgo de desarrollar fractura principal y de cadera en los próximos 10 años. Se tuvo en cuenta la propia enfermedad celiaca como proceso malabsortivo, a pesar de no cambiar el riesgo de fractura al introducir el valor de la DMO, que se hizo en g/cm<sup>2</sup>, en lugar del T-score para evitar los errores derivados de introducir los pacientes que por su edad no habrían adquirido su pico de masa ósea. Dos investigadores realizaron la estimación separadamente para garantizar los resultados: en caso de discordancias, éstas se resolvieron mediante acuerdo.

## 3.3. Variables independientes

3.3.1. *Alteraciones hematológicas*: Las muestras de sangre periférica fueron extraídas y analizadas en los laboratorios del Hospital General de Tomelloso y del Hospital General La Mancha Centro, ambos en la provincia de Ciudad Real y pertenecientes al SESCOAM, que cuentan con un sistema de control de calidad certificado por AENOR. Algunas de las muestras (detalladas abajo) fueron remitidas para su análisis a un laboratorio externo de referencia (Laboratorio Balagué), igualmente certificado.

1. Hemograma (para el diagnóstico de anemia por déficit de hierro).
2. Hemostasia (valorar defectos severos de déficit vitamina K). La hipocarboxilación de la osteocalcina, secundaria a la deficiencia de vitamina K, puede reducir su capacidad para unirse a la matriz mineral ósea y, en consecuencia, su función reguladora de mineralización ósea además se relaciona el déficit de vitamina K con un aumento de calciuria<sup>213</sup>.

### 3.3.2. Alteraciones de inmunoglobulinas

3. Niveles de Ig A (su déficit podría condicionar un resultado falso negativo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Se estima que en torno a un 2,6% de celíacos<sup>42</sup> (10 veces más que la población general) presentan déficit de Ig A.

4. AAtTG de tipo IgA. En caso de déficit de IgA se determinaron AAtTG tipo IgG.

### 3.3.3. *Bioquímica general*

5. Glucosa, creatinina, Ca, P, Na, K, transaminasas, colesterol, trigliceridemia (para descartar causas secundarias de baja DMO: Insuficiencia renal, diabetes o fallo hepático).
6. Vitamina B12 y ácido fólico. La detección de niveles elevados de homocisteína se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, ictus, demencia, Alzheimer y osteoporosis<sup>293</sup>.

### 3.3.4. *Marcadores de malabsorción*

7. Albúmina, prealbúmina, magnesio, cobre, hierro, ferritina, transferrina (para analizar alteraciones analíticas propias de enteropatía, que podría tener una trascendencia crucial en la salud y en la propia mineralización ósea).

### 3.3.5. *Metabolismo de las vitaminas liposolubles D y A*

8. Vitamina D, vitamina A (por su posible implicación directa en la EC y ser objetivo de tratamiento. Se ha establecido que el déficit de vitamina D y el exceso de vitamina A<sup>294</sup>,<sup>295</sup> aumentan el riesgo de fractura. EL nivel óptimo de 25 OH-vitamina D se estableció por encima de 40ng/mL al ser el dato que queda fuera de toda duda de ser el valor óptimo extraóseo<sup>296</sup> y el valor recomendado por las organizaciones internacionales<sup>297</sup>.

### 3.3.6. *Alteraciones hormonales*

9. Hormonales: TSH (para descartar hipertiroidismo e hipotiroidismo), S-DHEA (se ha descrito una asociación inversa entre sus niveles los de N-telopépidos), PTH, testosterona total en varón y estradiol en mujer, y Somatomedina C (descartar causa secundaria de baja DMO).
10. Determinaciones para descartar una OS secundaria, todas ellas una vez valorado por endocrinología y bajo una sospecha clínica: Síndrome de Cushing (en caso de obesidad, HTA, morfotipo o datos clínicos concordantes: test de Nugent midiendo cortisol tras 1 mg de dexametasona oral tomado la noche previa, preferible por comodidad para el paciente; en casos dónde hubiese una clara malabsorción se optó por determinar el cortisol libre urinario). Prolactina, en caso de amenorrea o hipogonadismo o disfunción eréctil en varón. FSH y LH en caso de amenorrea, hipogonadismo o disfunción eréctil en varón.

3.3.7. *Marcadores de inflamación*

11. Proteína C reactiva (PCR) (Valorar el estado inflamatorio y de forma indirecta el nivel de citoquinas proinflamatorias, y su posible variación con el tratamiento de DSG).

3.3.8. *Marcadores de formación y de resorción ósea.* La elevación de los niveles de marcadores de resorción ósea está reconocida como factor de riesgo de fractura independiente de la DMO en mujeres postmenopáusicas<sup>298</sup>.

12. Marcador formación ósea: Fosfatasa alcalina ósea (útil en el diagnóstico y en la valoración de la respuesta al tratamiento).
13. Marcador resorción ósea: Telopéptido N-animo terminal del colágeno tipo I (NTx) en una micción, excrección urinaria de calcio (útil en el diagnóstico y en la valoración de la respuesta al tratamiento).

3.3.9. Se realizó también una recogida protocolizada, anónima y codificada, de los datos del paciente, demográficos, clínicos y biológicos, y del tratamiento farmacológico que seguía el paciente. Para estos efectos se diseñó una base de datos mediante el programa Microsoft Excell (Micosoft Corporation).

3.3.10. *Adherencia a la dieta exenta del gluten.*

La información sobre la DSG se proporcionó de la manera en que habitualmente se hace en la consulta de Aparato Digestivo: el médico especialista propocionó información oral y escrita, detallando listas de alimentos con gluten, sospechosos de contenerlo, libres de gluten y precauciones sobre su posible contenido en medicamentos, así como ejemplos de menús diarios libres de gluten. Se proporcionó un número de teléfono de contacto para posteriores dudas y aclaraciones. Además, se facilitaron los datos de contacto con la Asociación de Enfermos Celíacos de Castilla-La Mancha, y la página web de la misma. En nuestra experiencia, esta estrategia ha mostrado ser la más sencilla, rápida, eficaz e integral, pues ofrece información detallada de marcas y tipos de alimentos, lugares donde adquirirlos, información adicional sobre la enfermedad y las actividades de las asociaciones, a la vez que ofrece información sobre subvenciones y ayudas económicas.

El grado de adherencia a la dieta se analizó mediante encuesta nutricional y parámetros analíticos (incluidos los niveles de anticuerpos).

### 3.3.11. *Instauración del tratamiento*

La decisión de iniciar tratamiento farmacológico adicionalmente a la DSG, se basó en la evaluación del valor del T-score en la primera densitometría y la primera determinación analítica, en la consulta de endocrinología, atendiendo a los siguientes criterios:

- a) En caso de T-score inferior a -1 (osteopenia u osteoporosis) se inició tratamiento con calcio elemento 1200 mg y colecalciferol 800 UI/día. A este respecto se trató en todos los pacientes con 2 comprimidos de NATECAL D® - Italfármaco, Alcobendas, Madrid - (Cálcio elemento 600 mg y colecalciferol 400 UI) o Natecal D flas (posología masticable o bucodispersable). Se decidió el tratamiento con este compuesto con el fin de homogeneizar el tratamiento al facilitar el cumplimiento: dos posologías adaptables a cada paciente y seguridad de no existir excipientes con almidón de trigo, siendo apto para celíacos.
- b) Si los niveles de 25-OH vitamina D<sub>3</sub> eran <40 ng/mL (establecidos como niveles óptimos), igualmente se inició el tratamiento con NATECAL D®. Si los niveles de 25-OH vitamina D<sub>3</sub> eran inferiores a 10 ng/mL además se pautó HIDROFEROL® (Calcifediol solución oral, FAES Farma, Madrid, 0,266mg (16.000 UI)) 1 ampolla/semana, hasta completar 4 dosis.
- c) En los pacientes con T-score inferior a -2.5 (osteoporosis) en la primera DMO, y en los que no se hubieran normalizado los marcadores de formación y resorción tras 6 meses de la instauración de la DSG, se inició además del tratamiento con calcio y vitamina D<sub>3</sub>, terapia con bifosfonatos según práctica clínica habitual, al ser estos fármacos de elección en la actualidad para el tratamiento de la osteoporosis<sup>299</sup>. Para evitar factores de confusión, se utilizó como bifosfonato en todos los pacientes ácido aledrónico, especialidad farmacéutica genérica (EFG), en dosis de 70 mg/semanal, en ayunas y con recomendaciones para evitar las lesiones esofágicas. El criterio seguido para su elección fue: seguridad (es de los fármacos de su grupo con mayor experiencia en la osteoporosis posmenopáusica<sup>300</sup>), economía (al existir como formulación genérica que disminuye el impacto económico), cumplimiento (al administrarse en posología semanal garantiza un mejor cumplimiento). Se definió como falta de normalización la ausencia de corrección en al menos uno de los marcadores de formación y uno de los marcadores de resorción ósea.
- d) En todos los pacientes que en la segunda densitometría presentasen un valor de T-score inferior a -2.5 (osteoporosis), se iniciará tratamiento con bifosfonatos y se

procederá al seguimiento habitual por osteoporosis en consultas de endocrinología no siendo ya ámbito de este estudio.

- e) Si se observaba déficit de ferritina en la segunda analítica (6 meses tras inicio de la DSG) se procedió al tratamiento con sulfato ferroso por vía oral (Tardyferon 80 mg® - Pierre Fabré Ibérica, S.A., Barcelona- 2 comp/día ); en caso de no tolerarse se optó por otros suplementos ferrosos según práctica clínica habitual intentando mantener la misma dosis, salvo casos de no correcta tolerancia. A los meses se precisó suplementar en 4 pacientes. El déficit de ferritina tras la primera analítica únicamente fue tratado farmacológicamente si coexistía con una hemoglobina sérica inferior a 9 g/dL, no precisándose en ningún paciente.
- f) El resto de déficits vitamínicos o de oligoelementos fueron tratados farmacológicamente si persistía un déficit severo tras la segunda analítica, una vez instaurado el tratamiento nutricional con DSG durante 6 meses.
- g) Todos los pacientes con trastornos analíticos severos fueron valorados individualmente, decidiendo si fuera preciso el tratamiento más oportuno en base a la práctica habitual, independientemente de los puntos anteriores y teniendo a tal respecto este hecho analizándose en un grupo separado al finalizar el estudio.

#### **4. Estrategia de análisis**

##### **4.1. Fase descriptiva**

- 2. *Prevalencia de OS/OT*: definida como la frecuencia relativa de casos con OS/OT sobre el total de casos estudiados. La definición de este estado se realizó mediante la densitometría ósea con la que se calcula un *score* estandarizado que relaciona la masa ósea observada con la esperada en una persona de la misma edad y sexo. Los resultados de la DMO se resumieron con una medida de tendencia central (media o mediana, según su distribución gaussiana o no) y otra de dispersión (desviación estándar e intervalo intercuartílico, acompañando a la media y mediana respectivamente).
- 3. El resto de variables fueron resumidas según su naturaleza cuantitativa (con medidas de tendencia central y de dispersión) o cualitativa (con frecuencias absolutas y relativas).

#### 4.2. Fase analítica

Se realizó un contraste de la diferentes variables antropométricas, y de los parámetros analíticos entre dos grupos definidos por la presencia o ausencia de OS/OT. Debido al tamaño de muestra reducido los contrastes se realizarán con técnicas estadísticas no paramétricas (U de Mann Whitney para la comparación de variables cuantitativas; test de Fisher para las cualitativas) comprobando la significación estadística con pruebas exactas de simulación (método exacto y de Monte Carlo).

Los contrastes antes/después se llevaron a cabo con pruebas estadísticas para datos pareados: test de Willcoxon (variables cuantitativas), prueba de McNemar (cualitativas). Estas pruebas son útiles para detectar cambios en las respuestas causadas por la intervención en los diseños del tipo antes-después.

Como nivel de significación estadística se utilizó una  $p < 0,05$ , aunque debido al bajo tamaño muestral también se tuvo en cuenta la relevancia clínica de aquellos resultados con una  $p < 0,10$ . Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS, versión 12.0 (Chicago, IL, USA).

### 5. Dificultades y limitaciones del estudio

5.1. Posible sesgo de selección en el tipo de enfermos que son estudiados. Se trata de enfermos celíacos que acuden a la consulta de Aparato Digestivo, lo que puede ser un indicador de enfermedad en un estado más avanzado que aquellos pacientes celíacos que no acuden a estas consultas. Por ello los resultados del estudio deberán ser extrapolados solamente a este tipo de pacientes.

5.2. El diseño transversal impide diferenciar entre un factor de riesgo (causa) y una consecuencia de la enfermedad (efecto). Los factores asociados a la presencia de osteoporosis/osteopenia pueden ser la causa o la consecuencia de este proceso.

5.3. El diseño antes/después no permite diferenciar de forma clara cual es la parte atribuible a la dieta exenta de gluten. Otros factores (incluida la propia evolución natural de la enfermedad) pueden explicar los cambios observados. No obstante, es poco probable que la enfermedad mejore de forme espontánea sin la concurrencia de una intervención dietética (DSG) o farmacológica (bifosfonatos en los casos resistentes a la dieta).

## 6. Aspectos Éticos

En todos los casos se obtuvo consentimiento informado de los pacientes y se realizó una adecuada codificación y disociación identificativa en la base de datos para el correcto mantenimiento de la confidencialidad respecto a la información de los pacientes. Se facilitó a todos los participantes una nota informativa, sobre la importancia del problema y los estudios que se llevarían a cabo y su justificación, para mayor sensibilización del problema y evitar abandonos del tratamiento con la mejoría clínica una vez iniciada la DSG.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Complejo Hospitalario La Mancha Centro.

## 7. Consulta de archivos y material bibliográfico

Se realizó una búsqueda informática en repertorios bibliográficos (*PubMed*, *Embase*) con los términos de búsqueda “*Celiac disease*”, “*Coeliac disease*”, “*osteoporosis*”, “*bone mineral density*”. Se revisó la bibliografía de los artículos recuperados para localizar otros trabajos relevantes. Así mismo, se consultaron los libros de resúmenes de las 2 últimas ediciones del Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestivas, de la Asociación Española de Gastroenterología y de los congresos internacionales más relevantes de la especialidad de Aparato Digestivo, la *Digestive Diseases Week* de Estados Unidos de América y la *United European Gastroenterological Week* de Europa. Así mismo, fueron también consultados los tratados más relevantes de las especialidades de gastroenterología y endocrinología.

## 8. Cronograma de las determinaciones y actuaciones

TIEMPOS	BASAL	6 MESES	12 MESES
Densitometría ósea	X		X
Riesgo de fractura	X		X
Hemograma y coagulación	X	X	X
Ac antitransglutaminasa	X	X	X
Bioquímica general	X	X	X
Marcadores nutricionales	X	X	X
Vitaminas y oligoelementos	X	X	X
Hormonas	X	X	X
Descartad OS secundaria hormonal	X		
Marcadores de inflamación	X	X	X
Marcadores de formación/resorción ósea	X	X	X
Cumplimiento Dieta	X	X	X
Biopsia	X		

# RESULTADOS

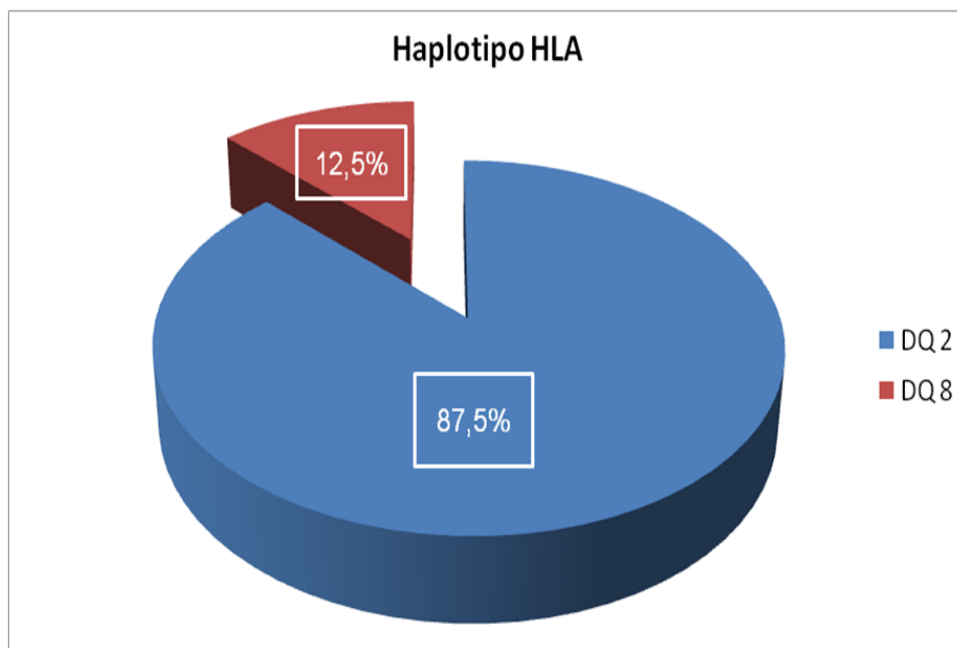


## 1. Participantes, datos demográficos y síntomas

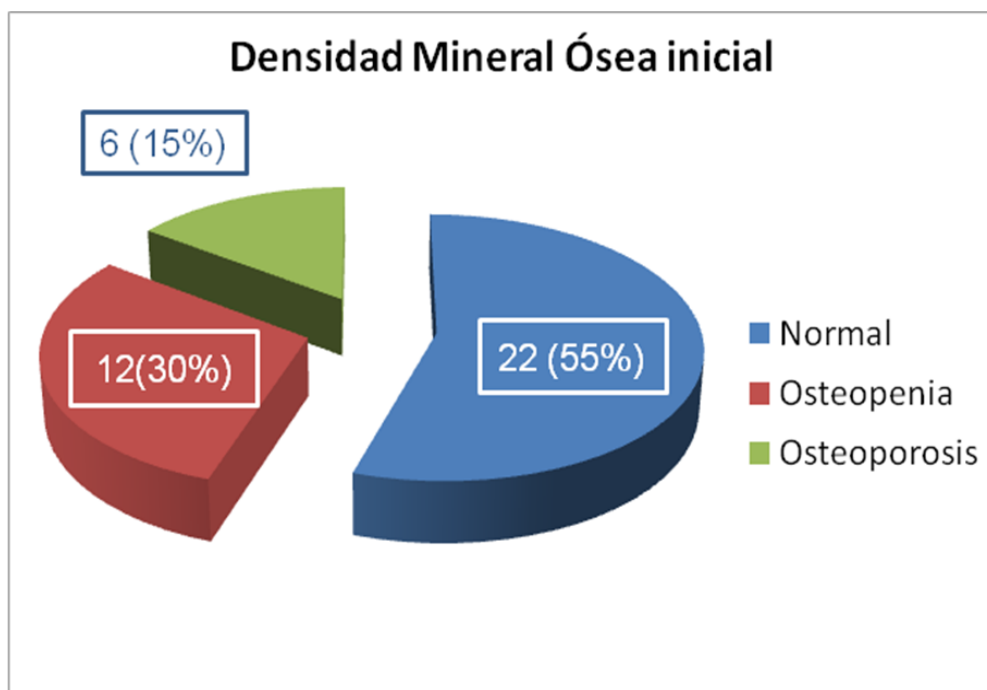
A lo largo del periodo de estudio, entre enero de 2008 y enero de 2011, fueron diagnosticados de EC de manera consecutiva en la Sección de Aparato Digestivo del Hospital General de Tomelloso 40 pacientes adultos, 36 mujeres y 4 varones. Todos ellos aceptaron la participación en este estudio y firmaron el consentimiento informado. La edad media fue de 44,25 años (rango 18-67). El índice de masa corporal (IMC) medio fue de  $25,3 \text{ kg/m}^2 \pm 5.2$  (rango 15,2 – 38,5). La Tabla 7 muestra las características demográficas y clínicas de los participantes.

**Tabla 7.** Datos demográficos de nuestra serie de pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca en su edad adulta. DM: Diabetes mellitus.

<b>Características demográficas y clínicas de los pacientes</b>	
<b>Mujer / Varón (%)</b>	36/4 (90/10)
<b>Edad media (rango) (años)</b>	44,25 (18 – 67)
<b>Retraso diagnóstico medio <math>\pm</math> DE (meses)</b>	127,53 (155,11)
<b>Asociación familiar (%)</b>	6 (15%)
<b>Enfermedades autoinmunes asociadas (%)</b>	14 (35%)
<b>Anti tTGA positivos (%)</b>	13 (32,5%)
<b>Síntomas principales (%)</b>	
Diarrea	6 (15%)
Anemia	12 (30%)
Dolor abdominal	4 (10%)
Dispepsia	15 (37,5%)
Pérdida de peso	5 (12,5%)
Disfagia	3 (7,5%)
Hipertransaminasemia	8 (20%)
Hipocalcemia	1 (2,5%)
Dermatitis	1 (2,5%)
Cribado familiar en DM tipo-1	3 (7,5%)
<b>Estadio de lesión duodenal</b>	
Marsh I	23 (57,5%)
Marsh II	4 (10%)
Marsh III (a, b, c)	13 (32,5%)
<b>Haplotipo HLA:</b>	
DQ2	35 (87,5%)
DQ8	5 (12,5%)
<b>Densidad mineral ósea</b>	
Normal a todos los niveles	22 (55%)
Osteopenia en alguna demarcación	12 (30%)
Osteoporosis en alguna demarcación	6 (15%)



**Figura 3.** Distribución de los pacientes en base al haplotipo.



**Figura 4.** Distribución de los pacientes en base al estado óseo inicial.

Ningún paciente presentó alteraciones analíticas sospechosas de enfermedad renal o hepática. Cinco pacientes (12,5%) padecían diabetes mellitus (siendo tipo-1 en uno de ellos y tipo-2 en los 4 restantes). Cinco de los 40 pacientes (12,5%) tenían un diagnóstico previo de tiroiditis autoinmune, y estaban en tratamiento con tiroxina, manteniendo niveles hormonales en rangos de normalidad, se comprobaron retrospectivamente los parámetros de función tiroidea en todos los casos al menos desde 4 años antes del diagnóstico de EC, siendo estos normales. Ningún paciente recibió suplementos de vitaminas, calcio o hierro, ni medicación capaz de actuar sobre el metabolismo óseo, salvo en 12 pacientes (30%) que recibían tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debido a síntomas de dispepsia o relacionados con reflujo gastroesofágico. Un paciente seguía tratamiento intermitente con corticosteroides inhalados por asma bronquial, sin haber precisado nunca corticosteroides sistémicos.

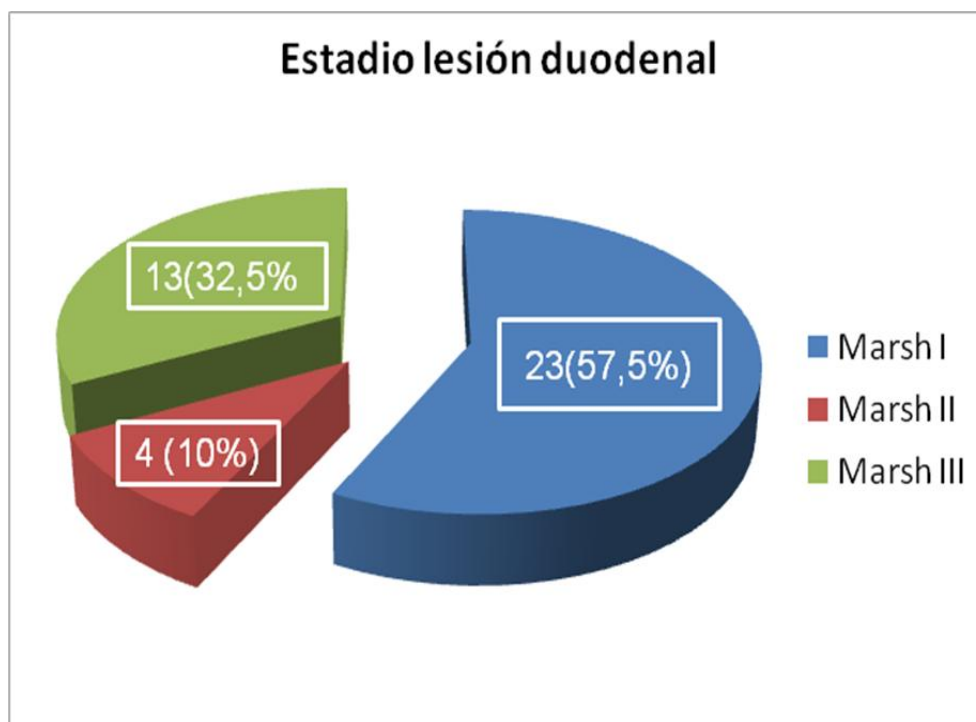
Es importante destacar el tiempo medio desde los primeros síntomas de manera retrospectiva hasta el diagnóstico que ha sucedido, unos 10 años, concordante con la bibliografía existente<sup>2, 23, 24</sup>.

No existieron antecedentes personales de resección intestinal ni de otras enfermedades del intestino delgado que condicionasen malabsorción. Ningún paciente presentaba osteoporosis previamente conocida ni fracturas óseas.

Sólo 6 pacientes (15%) presentaban diarrea al momento del diagnóstico, siendo los síntomas más frecuentes dispepsia (37,5%), anemia (30%), hipertransaminasemia (20%) y pérdida de peso (12,5%) (Tabla 7).

## **2. Histopatología de las biopsias duodenales según estadios de Marsh.**

Veintitrés pacientes (57,5%) presentaban duodenitis linfocítica o estadio I de Marsh; 4 pacientes (10%) presentaban un estadio Marsh II, y los 13 restantes (32,5%) presentaban atrofia vellositaria o estadio Marsh III, siendo IIIa en 6 casos, IIIb en 4 y IIIc en 3 pacientes. Se observó una correlación positiva y significativa entre el estadio de Marsh y los títulos de AAtTG (Rho de Spearman 0.69;  $p < 0,001$ ), en paralelo con la información previamente reportada según la cual los anticuerpos AAtTG presentan mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EC en pacientes con atrofia vellositaria<sup>2, 76</sup>.



**Figura 5.** Distribución de los pacientes en base a clasificación de Marsh.

### 3. Parámetros analíticos al diagnóstico de la enfermedad celiaca.

En el momento del diagnóstico la mayoría de los parámetros séricos relacionados con el estado nutricional analizados estuvieron dentro de los límites normales, excepto los niveles séricos de 25-OH vitamina D, que resultaron deficitarios en el 94,5% de nuestra serie. Los datos analíticos se muestran en la Tabla 9.

Se observaron diferencias importantes tras analizar separadamente aquellos pacientes sin atrofia vellositaria duodenal (Marsh I y II) y aquellos otros con atrofia vellositaria (Marsh III): El índice de masa corporal (IMC), y los niveles séricos de prealbúmina, hierro, 1,25-OH vitamina D y ácido fólico resultaron significativamente menores en caso de los pacientes con atrofia vellositaria (Marsh III). Respecto a los niveles hormonales, no se observaron diferencias entre los diferentes estadios de Marsh (Tabla 11). La proteína C-reactiva (como marcador de inflamación) y el ratio internacional normalizado o INR (como marcador de déficit de vitamina K) resultaron normales y no hubo diferencias, con independencia del estadio de Marsh o de la DMO.

Todas las pacientes menstruantes tenían ciclos regulares, y no se objetivó un déficit estrogénico en ninguna de ellas, salvo la paciente que tenía alteraciones menstruales y que tras el inicio de DSG regularizó ciclos y quedó embarazada.

Tabla 8. Descriptivo de parámetros nutricionales en pacientes celíacos adultos al diagnóstico.

	Media	Desv. típica	P 25	Mediana	P75
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,3	5,2	21,4	25,1	28,1
Hemoglobina (g/dL)	13,2	1,5	12,2	13,3	14,4
Glucosa (g/dL)	106	44	90	95	105
Creatinina (mg/dL)	0,7	0,1	0,6	0,7	0,7
Calcio (mg/dL)	8,8	,5	8,5	8,8	9,1
Fósforo (mg/dL)	3,4	,4	3,1	3,3	3,7
Magnesio (mg/dL)	2,1	,2	1,9	2,1	2,2
GOT (U/L)	23	15	17	19	24
GPT (U/L)	25	16	16	20	29
GGT (U/L)	27	28	13	18	25
Colesterol total (mg/dL)	188	42	163	187	211
Triglicéridos (mg/dL) 1	137,1	209,9	63,0	96,0	137,0
Albúmina (g/dL)	4	1	4	5	5
Prealbúmina (mg/dL)	24,4	5,6	22,1	24,2	27,1
Cobre (mcg/dL)	114	23	100	116	130
Hierro (mcg/dL)	73	30	53	69	96
Ferritina (ng/mL)	55	72	15	42	65
Transferrina (mg/dL)	290	52	258	284	329
1,25 vitamina D (pg/mL)	37,7	18,4	24,9	34,0	45,6
25 vitamina D (ng/mL)	17	8	12	15	19
Vit A (mcg/dL)	0,54	0,20	0,40	0,50	0,68
Vitamina B12 (pg/mL)	490	240	290	439	617
Ácido Fólico (ng/mL)	9,6	4,5	6,1	9,1	12,7

Tabla 9. Parámetros nutricionales en pacientes celíacos adultos al momento del diagnóstico, en relación con estadio de Marsh de lesión mucosa duodenal.

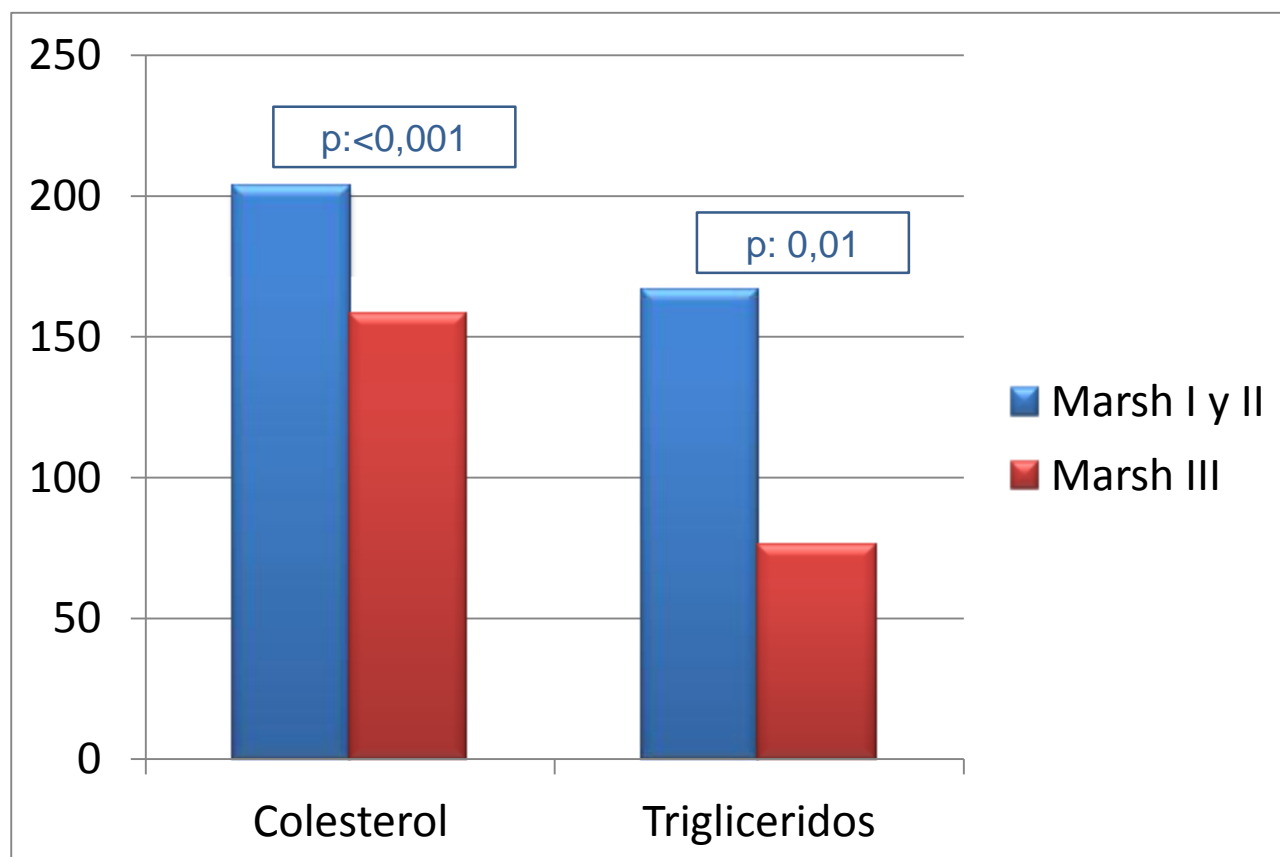
	Global (n=40)	MARSH I & II (n=27)	MARSH III (n=13)	p
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,3 ± 5,2	26,4 ± 5,5	22,9 ± 3,8	0,027
Hemoglobina (g/dL)	13,2 ± 1,5	13,3 ± 1,5	13,0 ± 1,5	0,58
Calcio (mg/dL)	8,8 ± 0,5	8,7 ± 0,6	8,9 ± 0,4	0,36
Fósforo (mg/dL)	3,4 ± 0,4	3,4 ± 0,4	3,4 ± 0,5	0,60
Magnesio (mg/dL)	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,45
Albúmina (g/dL)	4,4 ± 0,6	4,5 ± 0,5	4,2 ± 0,8	0,19
Pre-albúmina (mg/dL)	24,4 ± 5,6	26,1 ± 5,4	20,7 ± 4,4	0,002
PCR	0,41 ± 0,67	0,39 ± 0,64	0,45 ± 0,76	0,82
Cobre (µg/dL)	114,6 ± 22,7	116,9 ± 20,0	109,8 ± 27,5	0,32
Hierro (µg/dL)	73,3 ± 30,0	80,1 ± 29,5	59,3 ± 26,8	0,055
Ferritina (ng/mL)	55,5 ± 71,8	64,2 ± 82,1	37,3 ± 40,4	0,067
Triglicéridos (mg/dL)	137,1 ± 209,9	166,7 ± 250,4	75,7 ± 35,8	0,01
Colesterol (mg/dL)	188,5 ± 41,6	203,1 ± 41,0	158,2 ± 22,6	<0,001
Transferrina (mg/dL)	290,5 ± 51,9	293,9 ± 52,5	283,3 ± 52,0	0,40
1, 25-OH vitamina D (pg/mL)	37,7 ± 18,4	32,0 ± 14,8	50,1 ± 19,8	0,006
25-OH vitamina D (ng/mL)	16,8 ± 8,2	16,8 ± 8,1	16,8 ± 8,7	0,80
Vitamina A (µg/dL)	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,56
Vitamina B12 (pg/mL)	490,0 ± 240,2	513,3 ± 237,7	437,5 ± 248,1	0,27
Ácido fólico (ng/mL)	9,6 ± 4,5	10,6 ± 4,0	7,3 ± 5,0	0,018

**Tabla 10.** Descriptivo parámetros hormonales en adultos celíacos al momento del diagnóstico relacionado con los estadios Marsh de lesión duodenal.

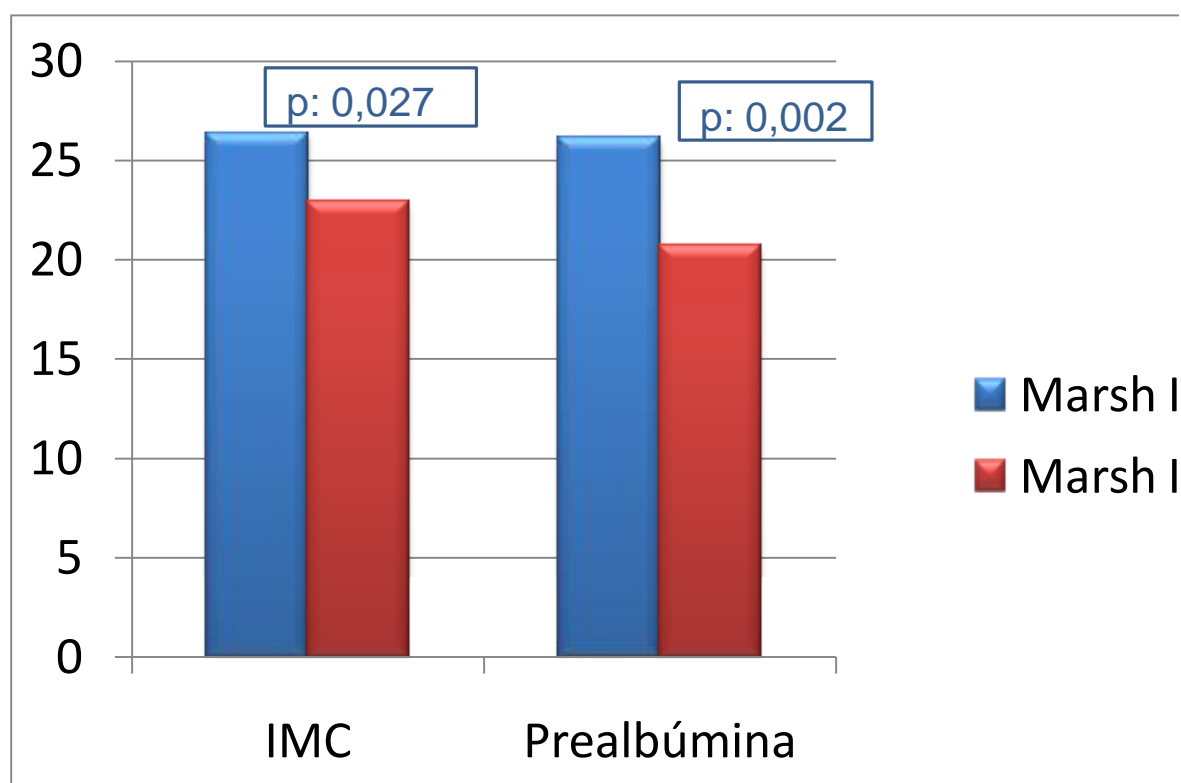
	Media	Desv. típica	P 25	Mediana	P75
TSH (micg/mL)	2,84	1,98	1,42	2,13	3,84
T4 (ng/dL)	1,17	0,13	1,06	1,14	1,27
S-DHEA (micg/dL)	144	70	81	136	189
PTH (pg/mL)	56,8	27,6	36,8	50,5	69,1
IGF-1 (ng/mL)	151	101	101	124	178

**Tabla 11.** Parámetros hormonales en adultos celíacos al momento del diagnóstico relacionado con los estadios Marsh de lesión duodenal.

	Global (n=40)	MARSH I & II (n=27)	MARSH III (n=13)	p
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
TSH (μg/mL)	2,9 ± 1,5	2,8 ± 1,3	3,1 ± 2,0	0,15
T4 (ng/dL)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,2	0,50
S-DHEA (μg/dL)	136,6 ± 61,5	133,8 ± 57,8	141,4 ± 69,8	0,60
PTH (pg/mL)	49,0 ± 20,6	52,3 ± 23,1	43,4 ± 14,8	0,48
IGF-1 (ng/mL)	153,6 ± 75,4	156,5 ± 79,7	149,3 ± 71,5	0,96



**Figura 6.** Niveles de colesterol y triglicéridos, ambos con diferencias significativas entre pacientes con y sin atrofia vellositaria al diagnóstico.



**Figura 7.** Niveles de IMC y de prealbúmina, ambos con diferencias significativas entre pacientes con y sin atrofia vellositaria al diagnóstico.

#### 4. Densitometría mineral ósea.

En el momento del diagnóstico de EC la densitometría sobre la cadera estimó un *T-score* medio  $\pm$  DE de  $0,93 \pm 1,67$ , con una masa ósea total en el cuello del fémur de  $0,86 \pm 0,15$  g/cm<sup>2</sup>. El *T-score* en la columna lumbar fue de  $-0,23 \pm 1,99$  con una masa ósea global en L2 a L4 de  $1,01 \pm 0,22$  g/cm<sup>2</sup>.

Tres pacientes presentaban edades por debajo de los 21 años, y en ellos un *T-score* bajo podría haber venido determinado también por no haber alcanzado el pico de masa ósea. La DMO al momento del diagnóstico de EC no se relacionó con la edad de los pacientes.

Se observó una baja DMO en la cadera (definida por un *T-score*  $< -1$ ) en el 20% de los pacientes (siendo el 5,7% OS y el 14,3% OT). En la columna lumbar, la baja DMO alcanzó una prevalencia del 43% (siendo 9% osteoporosis y 34% osteopenia). Globalmente, el 45% de los pacientes presentaba una baja DMO en alguna demarcación en el momento de ser diagnosticados de EC.

## 5. Riesgo de fracturas óseas en pacientes celíacos adultos (FRAX®).

En nuestra serie de pacientes adultos con diagnóstico reciente de EC el riesgo global de fractura de cadera fue del  $0,3\% \pm 0,5$ , pero existiendo diferencias significativas tras estratificar a los pacientes de acuerdo con su estadio de Marsh: En caso de Marsh I y II (sin atrofia vellositaria) el riesgo se mantuvo bajo ( $0,3\% \pm 0,2$ ), mientras que ascendió a moderado ( $0,7\% \pm 0,8$ ) en caso de atrofia vellositaria o Marsh III ( $p=0,011$ ), lo que representa un incremento del riesgo de 2,5 veces.

Respecto al riesgo global de sufrir una fractura principal, se mantuvo en un nivel bajo ( $2,3\% \pm 0,4$ ) pero significativamente mayor en pacientes con Marsh III ( $3,1\% \pm 2,0$ ) en comparación con Marsh y II ( $2,0\% \pm 0,9$ ) ( $p=0,014$ ).

## 6. Relaciones entre la lesión mucosa duodenal, la DMO y los parámetros nutricionales.

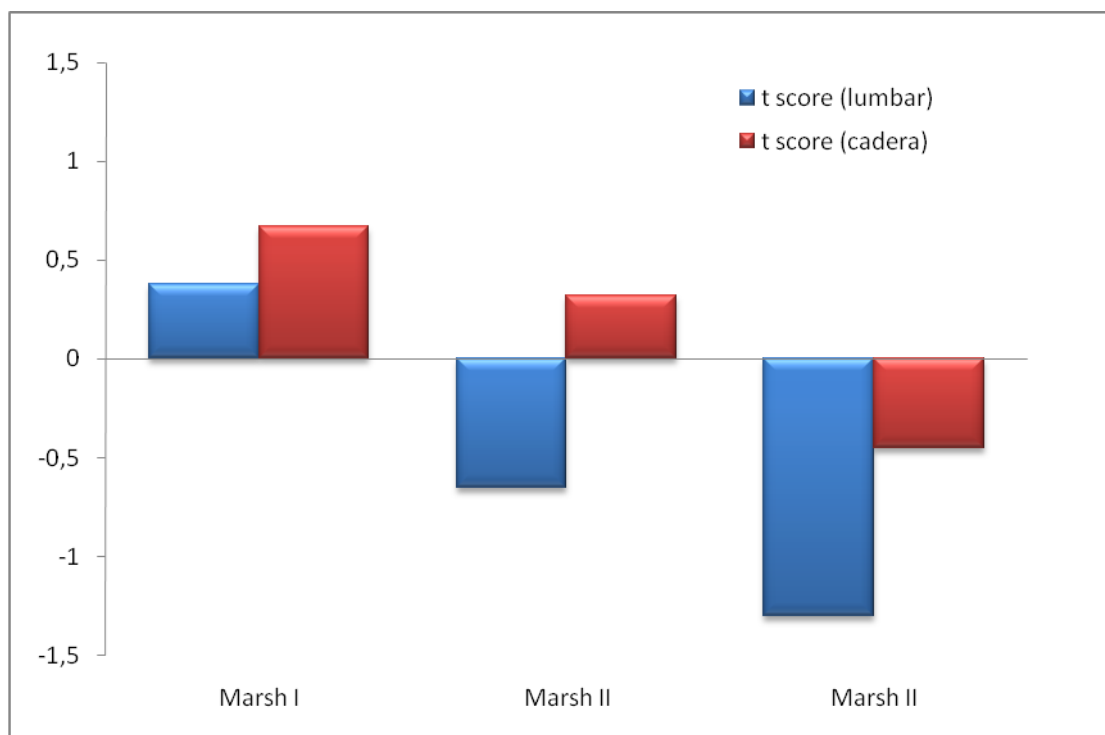
El grado de pérdida de masa ósea en columna lumbar se correlacionó directamente con el estadio de Marsh en las biopsias duodenales ( $p=0,033$ ); así, el *T-score* en Marsh I fue de  $0,38 \pm 1,84$ , en Marsh II:  $-0,65 \pm 0,50$ ; y en Marsh III:  $-1,30 \pm 1,89$ . También se observó una asociación directa entre la DMO y el estadio de Marsh sobre la cadera, pero sin alcanzar significación estadística en este caso ( $p=0,18$ ) (Figura 8).

Globalmente, solo el 18,8% de los pacientes que presentaban una mucosa no atrófica (ó estadios I y II de Marsh) mostraron algún grado de baja DMO en alguna demarcación, en contraste con el 70% de los pacientes con mucosa atrófica (estadios Marsh IIIa, b y c) ( $p=0,009$ ).

**Tabla 12.** Parámetros de densitometría ósea y marcadores séricos de remodelado óseo en pacientes celíacos adultos al momento del diagnóstico.

	Media	Desv. típica	P 25	Mediana	P75
<b>T cadera 1</b>	0,27	1,64	-0,88	0,03	1,51
<b>g/cm 2 cadera</b>	0,8820	0,1628	0,7498	0,8319	1,0035
<b>T lumbar 1</b>	-0,27	1,89	-1,56	-0,33	0,84
<b>g/cm2 L2-4</b>	1,0124	0,2085	0,8631	1,0185	1,1380
<b>FRAX mayor OS</b>	2,3	1,4	1,6	2,1	2,6
<b>FRAX</b>	0,3	0,5	0,0	0,1	0,5
<b>Fosf Alc ósea</b>	12,9	5,1	9,5	11,1	15,6
<b>Telop N-terminal</b>	47,35	45,55	22,60	36,00	52,79
<b>Calciuria</b>	153,8	119,6	72,0	125,0	205,2





**Figura 8:** Representación gráfica de la densidad mineral ósea (DMO) media relacionada con el estadio de Marsh en nuestra cohorte de pacientes adultos diagnosticados de EC. La DMO se expresa como *T-score* determinada mediante DEXA en columna lumbar y cadera. El estadio de Marsh para el grado de lesión duodenal se asoció directamente con una peor DMO, alcanzando significación estadística a nivel de columna lumbar.

Además, como ya se ha expuesto, aquellos pacientes con estadios Marsh III también presentaron un menor IMC ( $p=0,022$ ), y menores niveles séricos de prealbúmina ( $p=0,03$ ), colesterol ( $p<0,001$ ), triglicéridos ( $p=0,006$ ), hierro ( $p=0,013$ ), y ácido fólico ( $p=0,025$ ), siendo todos ellos indicativos de malnutrición/malabsorción. Por otro lado, se observaron niveles de NTx urinarios significativamente menores ( $p=0,026$ ) en caso de estadio de Marsh I y II, en comparación con Marsh III (Tabla 13).

Paralelamente a la relación observada entre densidad mineral ósea, se documentó que aquellos pacientes con atrofia vellositaria también presentan mayores niveles en los marcadores séricos de recambio óseo y menor calciuria, que podría establecerse como un marcador indirecto de ingesta y/o absorción de calcio, toda vez los niveles de vitamina D fueron similares entre ambos grupos (Tabla 9).

**Tabla 13.** Parámetros de densitometría ósea y marcadores séricos de remodelado óseo en pacientes celíacos adultos al momento del diagnóstico, en relación con estadios de Marsh de lesión mucosa duodenal.

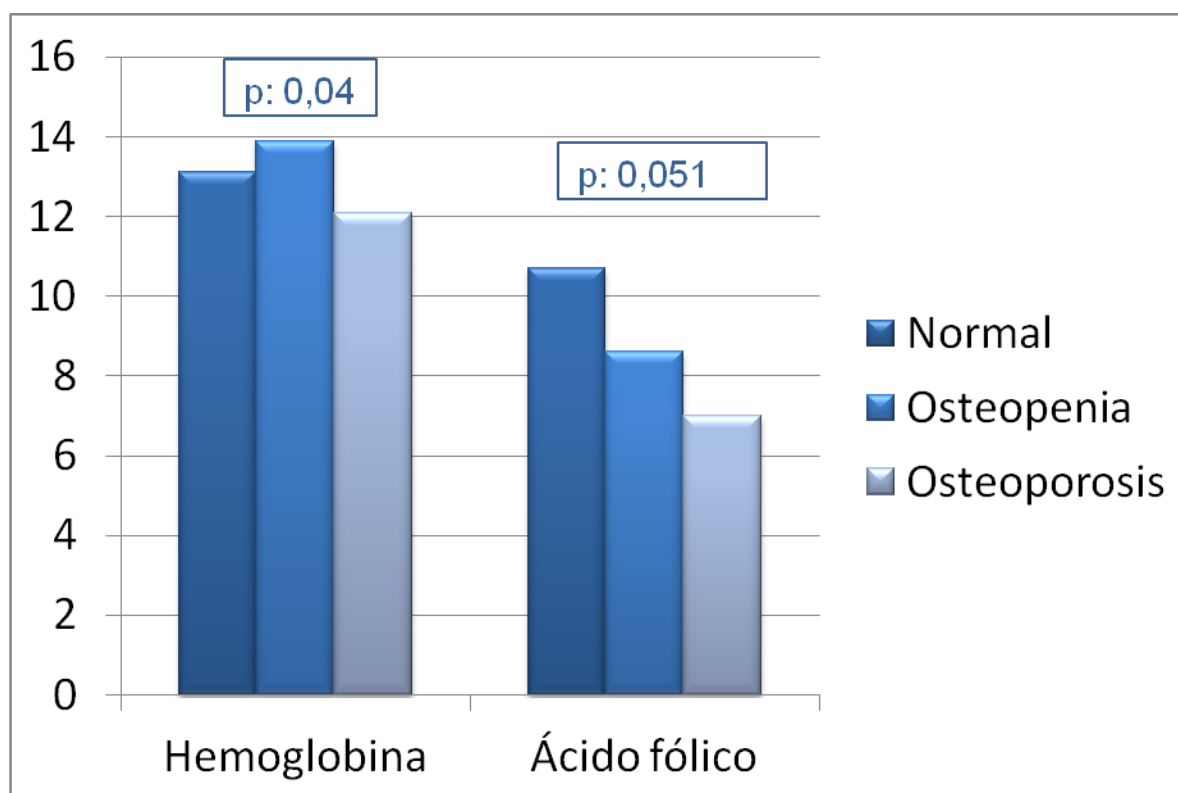
	<b>Global</b>	<b>MARSH I &amp; II</b>	<b>MARSH III</b>	
	<b>(n=40)</b>	<b>(n=27)</b>	<b>(n=13)</b>	<b>p</b>
	<i>Mean ± SD</i>	<i>Mean ± SD</i>	<i>Mean ± SD</i>	
T-score en cadera	0,2 ± 1,7	0,6 ± 1,4	-0,6 ± 1,9	0,06
T-score en columna lumbar	-0,2 ± 1,9	0,2 ± 1,7	-1,3 ± 1,9	0,012
DMO L2-4 (g/cm <sup>2</sup> )	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,007
Riesgo de fractura de cadera (%)	0,3 ± 0,5	0,2 ± 0,3	0,7 ± 0,8	0,011
Riego de fractura principal* (%)	2,3 ± 1,4	2,0 ± 0,9	3,1 ± 2,0	0,015
DMO en cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,078
Fosfatasa alcalina ósea (ng/mL)	12,9 ± 5,1	11,8 ± 4,6	15,2 ± 5,5	0,055
Niveles urinarios de NTx (nmol de Equivalentes de colágeno óseo/mmol creatinina)	47,4 ± 45,6	43,1 ± 51,3	56,6 ± 29,2	0,046
Excreción urinaria de calcio (mg /24 horas)	153,8 ± 119,6	175,9 ± 129,6	104,3 ± 76,3	0,08

\*Estimado mediante la herramienta combinada FRAX® de la OMS para calcular el riesgo de fractura osteoporótica de columna lumbar, cuello femoral, antebrazo y hombro.

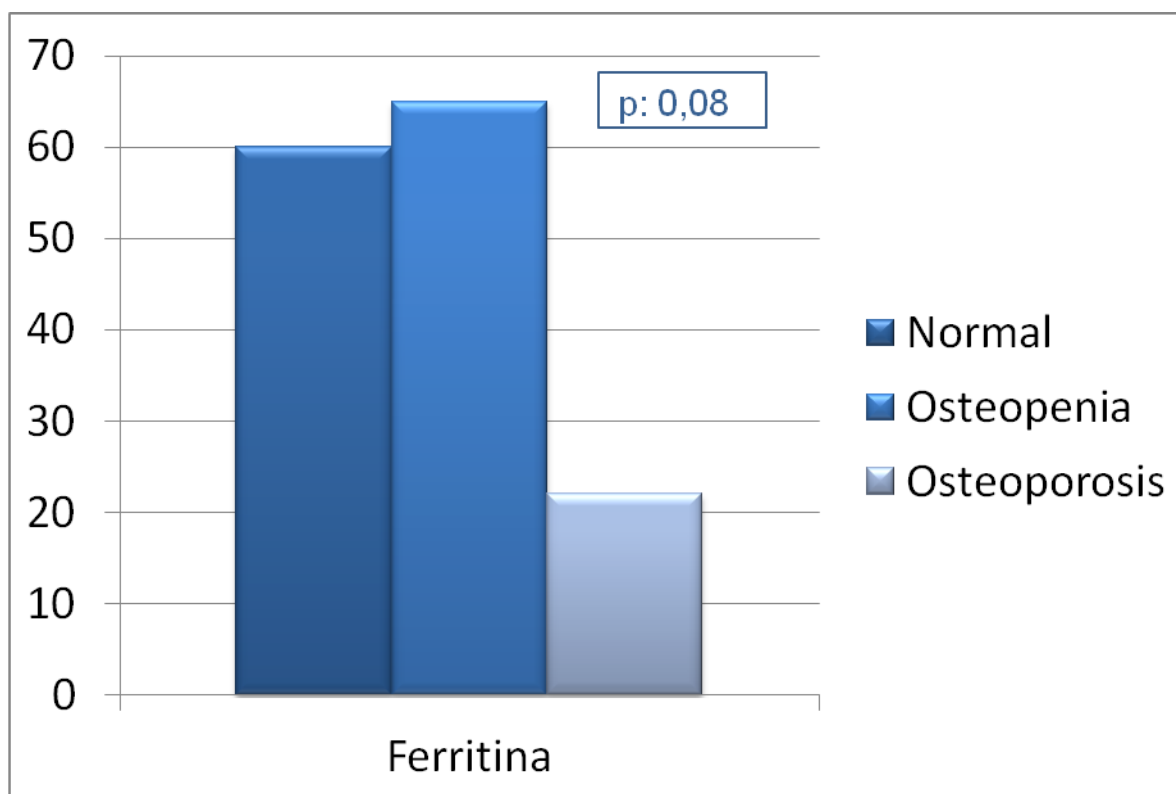
**Tabla 14.** Parámetros nutricionales de nuestra serie de pacientes diagnosticados de EC en la edad adulta, relacionados con su densidad mineral ósea.

	<b>Normal</b>	<b>Osteopenia</b>	<b>Osteoporosis</b>	
	<b>(n=22)</b>	<b>(n=12)</b>	<b>(n=6)</b>	<b>p</b>
	<i>Media ± DE</i>	<i>Media ± DE</i>	<i>Media ± DE</i>	
Edad (años)	38,6 ± 11,2	46,7 ± 10,9	45,0 ± 21,1	0,31
Mujeres, n(%)	21 (95,5%)	9 (81,8%)	6 (100%)	0,29
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ± 5,6	26,1 ± 5,1	23,5 ± 4,6	0,6
Hemoglobina (g/dL)	13,1 ± 1,5	13,8 ± 1,1	12,1 ± 1,5	0,07
Calcio (mg/dL)	8,6 ± 0,6	9,0 ± 0,4	9,0 ± 0,5	0,14
Fósforo (mg/dL)	3,5 ± 0,4	3,2 ± 0,3	3,3 ± 0,6	0,12
Magnesio (mg/dL)	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,1	1,9 ± 0,3	0,24
Albúmina (g/dL)	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,4	4,0 ± 1,1	0,63
Pre-albúmina (mg/dL)	25,4 ± 6,0	25,2 ± 4,2	19,5 ± 4,6	0,04
Cobre (µg/dL)	118,4 ± 20,7	105,2 ± 23,6	118,0 ± 28,5	0,27
Hierro (µg/dL)	73,6 ± 29,4	83,7 ± 28,4	47,2 ± 21,3	0,05
Ferritina (ng/mL)	59,7 ± 88,5	56,7 ± 42,3	21,5 ± 20,7	0,11
Triglicéridos (mg/dL)	173,0 ± 278,4	100,9 ± 46,4	74,6 ± 20,6	0,40
Colesterol (mg/dL)	193,4 ± 48,3	192,9 ± 34,0	162,2 ± 18,9	0,13
Transferrina (mg/dL)	290,1 ± 59,1	297,7 ± 47,5	284,0 ± 38,2	0,92
25-OH vitamina D (ng/mL)	16,7 ± 8,0	17,1 ± 6,3	16,8 ± 12,6	0,52
Vitamina A (µg/dL)	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,37
Vitamina B12 (pg/mL)	492,6 ± 251,7	520,7 ± 259,8	423,8 ± 173,9	0,80
Ácido fólico (ng/mL)	10,7 ± 3,8	8,6 ± 3,9	7,0 ± 7,3	0,05

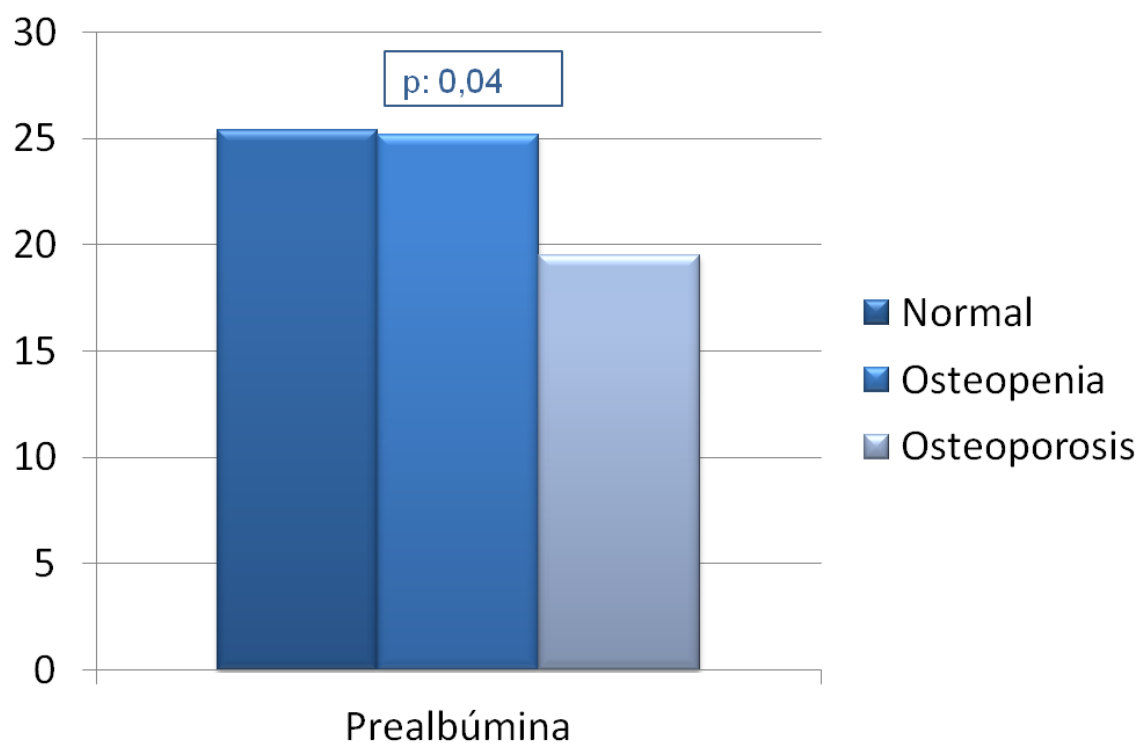
Tras comparar aquellos pacientes con OS, OT a cualquier nivel o con DMO normal (tabla 14) se observaron diferencias significativas en diversos parámetros analíticos: los niveles séricos de hemoglobina ( $p: 0,07$ ), prealbúmina ( $p: 0,04$ ) y ácido fólico ( $p: 0,05$ ) fueron significativamente menores entre los pacientes con una baja masa ósea respecto a aquellos con una normalidad de esta. El hierro también fue significativamente inferior ( $p: 0,05$ ), sin embargo para la ferritina que valora de una forma más veraz los depósitos de hierro corporales no hubo diferencias ( $p: 0,11$ ), aunque sí una clara tendencia sobretodo en los mayores grados de afectación como es la osteoporosis, con niveles de  $59.7 \pm 88.5$  frente a  $21.5 \pm 20.7$  en el caso de osteoporosis, aunque la EC tiene un perfil inflamatorio no creemos que esto pudiera condicionar grandes cambios en los niveles de ferritina falsamente elevados por la propia inflamación, aseveración basada en el marcador indirecto de inflamación como es la PCR con niveles dentro de la normalidad.



**Figura 9.** Niveles de hemoglobina y de ácido fólico, con diferencia significativa (hemoglobina) y tendencia (ácido fólico) entre pacientes con masa ósea normal, osteoporosis y osteopenia.



**Figura 10.** Niveles de ferritina, con diferencias significativas entre pacientes con masa ósea normal, osteoporosis y osteopenia.



**Figura 11.** Niveles de prealbúmina, con diferencias significativas entre pacientes con masa ósea normal, osteoporosis y osteopenia.

## 7. Relaciones entre el hábito de fumar y los parámetros de densitometría ósea y marcadores séricos de remodelado óseo.

Los parámetros óseos tanto de la densitometría expresada en T-score, como en dato absoluto en g/cm<sup>2</sup>, fueron más desfavorables de manera significativa en la población de pacientes celiacos al diagnóstico analizada (Tabla 15). El dato de riesgo de fractura también mantiene esta línea, en primer lugar por el mismo dato de DMO y en segundo lugar porque el hecho de fumar es uno de los ítem incluido en la herramienta FRAX®, como factor de riesgo conocido de osteoporosis y de fractura<sup>179</sup>.

**Tabla 15.** Parámetros de densitometría ósea y marcadores séricos de remodelado óseo en pacientes celiacos adultos al momento del diagnóstico, en relación con estadios de Marsh de lesión mucosa duodenal.

	Tabaquismo		p
	No	Sí	
<b>Resultado Densitometría</b>			0,044
Normal	19 (67,9%)	3 (25%)	
Osteopenia	6 (21,4%)	6 (50%)	
Osteoporosis	3 (10,7%)	3 (25%)	
T-score en cadera	0,62 ± 1,72	-0,53 ± 1,10	0,013
T-score en columna lumbar	0,13 ± 1,93	-1,20 ± 1,44	0,036
DMO L2-4 (g/cm <sup>2</sup> )	1,05 ± 0,22	0,92 ± 0,15	0,056
Riesgo de fractura de cadera (%)	0,25 ± 0,58	0,53 ± 0,43	0,001
Riego de fractura principal* (%)	2,20 ± 1,53	2,55 ± 1,01	0,036
DMO en cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0,92 ± 0,17	0,79 ± 0,11	0,017
Fosfatasa alcalina ósea (ng/mL)	12,7 ± 5,5	13,2 ± 4,2	0,59
Niveles urinarios de NTx (nmol de Equivalentes de colágeno óseo/mmol creatinina)	47,9 ± 52,0	46,2 ± 29,0	0,72
Excreción urinaria de calcio (mg /24 horas)	159,6 ± 127,3	139,2 ± 101,3	0,75

## 8. Parámetros nutricionales tras 6 y 12 meses de DSG.

El número total de pacientes inicialmente reclutados fue de 40. Del total de pacientes 36 realizaron una DSG y concluyeron el estudio. Las cuatro pérdidas se produjeron tras la visita de los 6 meses y se debieron: en un caso a abandono voluntario, dos pacientes fueron excluidos en la visita del año tras comprobar que habían abandonado la DSG después de los 6 meses, y una paciente quedó embarazada tras normalizar su amenorrea, algo descrito en la bibliografía<sup>139, 140, 142, 301</sup>, por lo que no se llevó a cabo el estudio analítico y densitométrico final.

Del mismo modo, tras el periodo de dieta sin gluten se puede observar (figura: 12) una mejoría de los niveles de los 25 OH vitamina D (parámetro este más representativo de los niveles de vitamina D que los niveles de 1-25 OH vitamina D). Inicialmente presentaban una

media de  $16,8 \pm 8,2$  pg/mL de 25OH vitamina D a  $20,3 \pm 9$  pg/mL a los 6 meses, y  $23,5 \pm 11,5$  pg/mL al año, cambio significativamente superior ( $p: 0,03$ ). Sin embargo hay que destacar que casi la totalidad de los pacientes fueron suplementados con vitamina D con dosis de 800 UI/día (ningún paciente requirió dosis suplementarias de Hidroferol® a los 6 meses). Los pacientes a estas dosis, sin embargo no son capaces de revertir el déficit, manteniéndose en el umbral del déficit moderado. Esta mejoría debe ser tomada en cuenta en el contexto de la suplementación prácticamente universal, de hecho si observamos la evolución de la otra vitamina liposoluble analizada, vitamina A (figura 13), se observa paradójicamente un descenso en sus parámetros tras el año de DSG, pasando de  $0,54 \pm 0,2$  micg/dL a  $0,47 \pm 0,15$  micg/dL, siendo estos cambios también SE ( $p: 0,03$ )

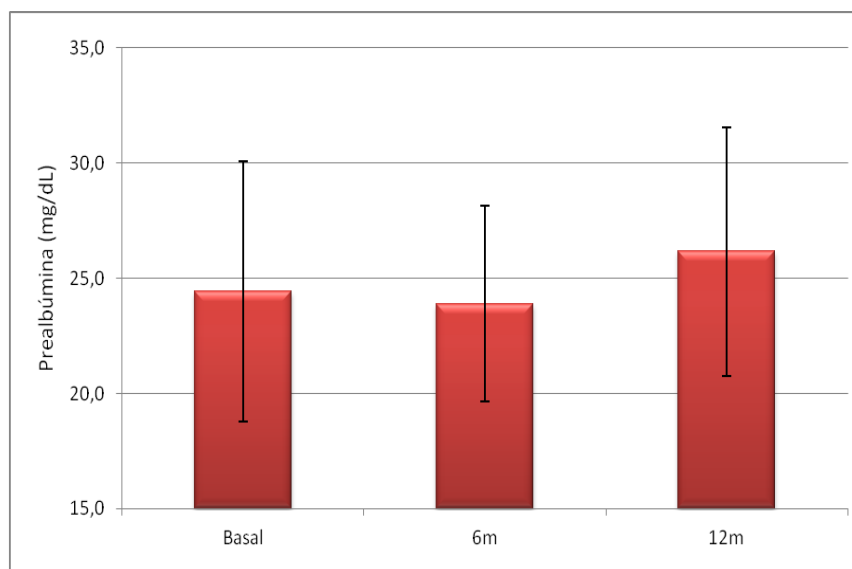
Otro de los parámetros destacables que experimenta un cambio significativo fueron los niveles de ácido fólico, este hecho es destacable ya que esta vitamina tiene su lugar de absorción en el duodeno y primeros tramos del yeyuno, zonas afectadas por la EC. Si bien se partía de niveles normales, a los 6 meses hay un significativo incremento ( $p: 0,03$ ), que se mantiene estable al año. La evolución de este parámetro nos podría hacer hipotetizar que la lesión duodenal se revierte en gran medida tras 6 meses de DSG, a pesar de que algunos autores<sup>166</sup> establecen un tiempo de 2 años para restablecer por completo la lesión histológica.

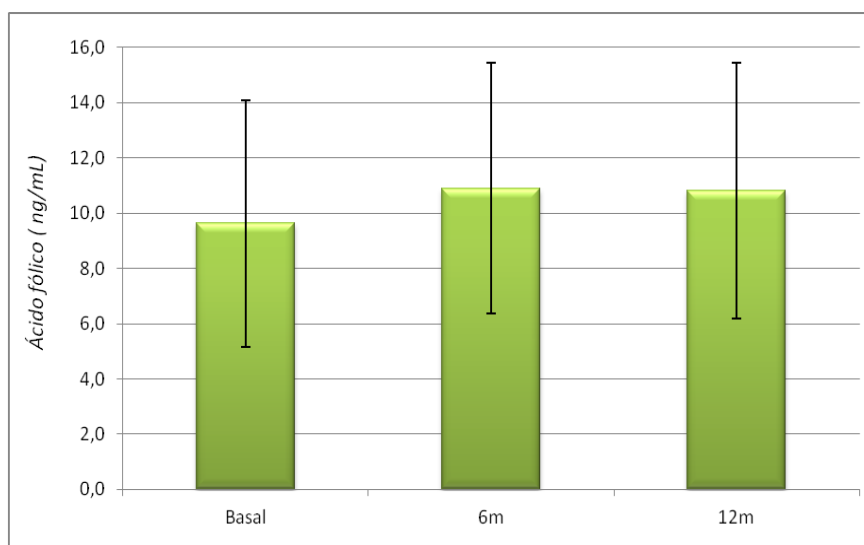
Las transaminasas experimentaron un descenso significativo a los 6 meses de iniciada la DSG, algo que podría estar en relación con las modificaciones dietéticas propias de la DSG, como el hecho de que sea una dieta más saludable en líneas generales y sin productos precocinados, y no por la carencia aislada del gluten, sin embargo no hubo cambios significativos en el peso ni en los valores del perfil lipídico, por lo que se ha relacionado en la literatura<sup>302</sup> con una inflamación crónica que podría desencadenar el trastorno en las propias transaminasas.

**Tabla 16.** Situación nutricional al diagnóstico de la enfermedad celiaca y tras 6 y 12 meses de DSG.

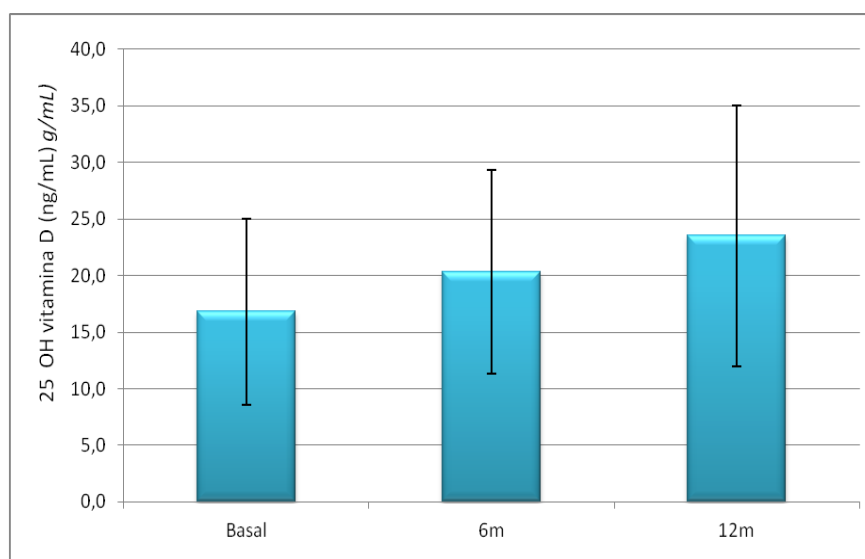
	Basal		6 meses		12 meses		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,27	5,22	24,97	4,84	25,48	5,41	0,35
Hemoglobina (g/dL)	13,23	1,47	13,15	1,46	13,50	1,11	0,16
Calcio (mg/dL)	8,79	0,52	8,92	0,57	8,75	0,57	0,31
Fósforo (mg/dL)	3,37	0,44	3,34	0,37	3,43	0,43	0,81
Magnesio (mg/dL)	2,06	0,20	2,01	0,15	1,98*	0,17	0,066
Albúmina (g/dL)	4,44	0,61	4,50	0,48	4,59	0,46	0,55
Prealbúmina (mg/dL)	24,44	5,65	23,90	4,25	26,16*	5,39	0,08
Cobre (micg/dL)	114,5	22,7	120,1	42,5	113,9	31,5	0,24
Hierro (micg/dL)	73,3	30,0	73,8	33,3	78,9	31,3	0,76
Ferritina (ng/mL)	55,5	71,8	52,2	76,0	60,4	92,7	0,82
Transferrina (mg/dL)	290,5	51,9	295,6	53,9	290,9	53,5	0,84
Colesterol total (mg/dL)	188,5	41,6	183,2	30,4	183,8	37,4	0,94
Triglicéridos (mg/dL)	137,1	209,9	97,8	50,8	101,1	63,9	0,63
1,25 vitamina D (pg/mL)	37,7	18,4	40,6	21,9	38,3	19,4	0,66
GOT(U/L)	23,1	14,54	18,28*	5,47	20,42	8,63	0,07
GPT(U/L)	24,75	15,65	18,97*	9,56	21,83	11,96	0,041
GGT(U/L)	26,83	28,4	33,51*	56,58	22,61	24,09	0,57
25 vitamina D (ng/mL)	16,8	8,2	20,3	9,0	23,5*	11,5	0,03
Vit A (micg/dL)	0,54	0,20	0,47	0,16	0,47*	0,15	0,12
Vitamina B12 (pg/mL) al	490,0	240,2	485,8	193,9	484,1	225,3	0,53
Ácido Fólico (ng/mL)	9,62	4,47	10,90*	4,55	10,82*	4,62	0,03

\* p&lt;0,05 respecto al nivel basal

**Figura 12.** Cambios en los niveles de prealbúmina durante el seguimiento. Los niveles a los 12 meses son significativamente superiores ( $p<0,05$ ) a los valores basales.

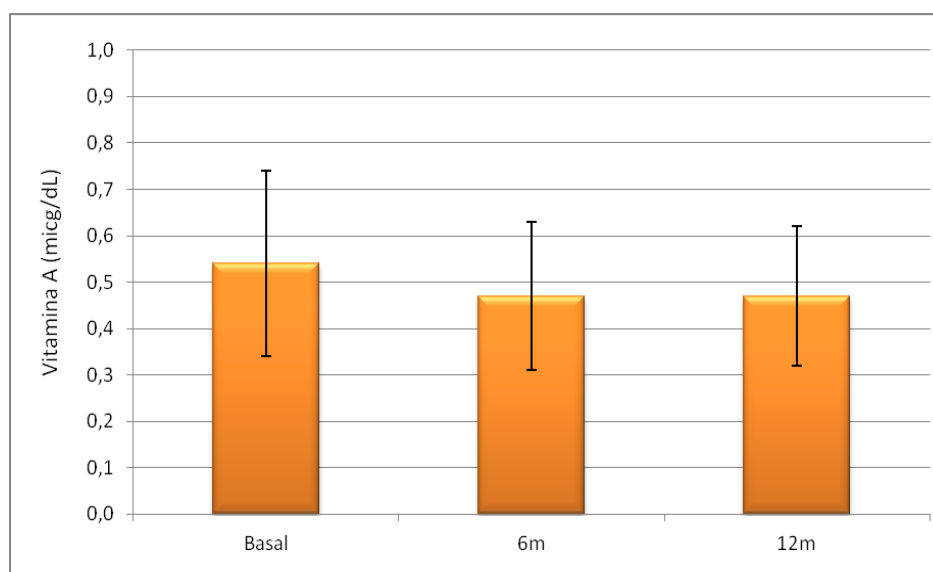


**Figura 13.** Cambios en los niveles de ácido fólico durante el seguimiento. Los niveles a los 6 y 12 meses son significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) a los valores basales.



**Figura 14.** Cambios en los niveles de 25 OH vitamina D durante el seguimiento. Los niveles a los 12 meses son significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) a los valores basales.





**Figura 15.** Cambios en los niveles de Vitamina A durante el seguimiento. Los niveles a los 12 meses son significativamente inferiores ( $p < 0,05$ ) a los valores basales.

**Tabla 17.** Porcentaje de pacientes con parámetros alterados al inicio, 6 y 12 meses de DSG.

	Puntos de corte (límites de referencia)	Basal N (%)	6 meses N (%)	12 meses N (%)	p
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	Bajo peso (<18)	2 (5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	0,47
	Normopeso (18 – 25)	17 (42,5%)	16 (40%)	17 (42,5%)	
	Sobrepeso (>25)	21 (52,5%)	18 (45%)	18 (45%)	
<b>Calcio (mg/dL)</b>	< 8,5 mg/dL	9 (22,5%)	6 (15,4%)	9 (25%)	0,29
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	< 2,5 mg/dL	2 (5%)	-	-	-
<b>Magnesio (mg/dL)</b>	< 1,6 mg/dL	1 (2,5%)	1 (2,5%)	-	0,37
<b>Albúmina (g/dL)</b>	< 4 g/dL	1 (2,5%)	-	1 (2,8%)	0,37
<b>Prealbúmina (mg/dL)</b>	< 25 mg/dL	25 (64,1%)	24 (63,2%)	15 (41,7%)	0,08
<b>Cobre (mcg/dL)</b>	< 80 mcg/dL (M)	2 (5,3%)	4 (11,1%)	2 (6,3%)	0,85
	< 70 mcg/dL (H)				
<b>Hierro (mcg/dL)</b>	< 40 mcg/dL	6 (15%)	5 (13,2%)	3 (8,3%)	0,42
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	< 20 ng/mL	11 (27,5%)	14 (35,9%)	10 (27,8%)	0,69
<b>Transferrina (mg/dL)</b>	> 50 mg/dL	5 (12,5%)	7 (17,9%)	6 (16,7%)	0,88
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	> 200 mg/dL	15 (37,5%)	13 (33,3%)	9 (25%)	0,42
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	> 150 mg/dL	9 (22,5%)	4 (10,3%)	7 (19,4%)	0,37
<b>25 vitamina D (pg/mL)</b>	< 40 ng/mL	36 (94,7%)	37 (97,4%)	34 (97,1%)	0,78
<b>Vit A (mcg/dL)</b>	< 0,35 mcg/dL	5 (12,8%)	7 (18,4%)	7 (21,9%)	0,91
<b>Vitamina B12 (pg/mL)</b>	< 197 pg/mL	1 (2,6%)	1 (2,6%)	-	0,37
<b>Ácido Fólico (ng/mL)</b>	< 3 ng/mL	1 (2,6%)	-	-	-

### 9. Evolución situación ósea tras 12 meses de tratamiento con DSG, calcio y vitamina D.

Para el análisis final no se tuvo en cuenta a la paciente que en base al protocolo inició tratamiento con alendronato a los 6 meses, y únicamente a los pacientes que concluyeron el periodo de estudio realizando correctamente la DSG.

Como se observa en la tabla 18, no hubo cambios entre la situación ósea al diagnóstico de la enfermedad celiaca y tras establecer la DSG durante un año junto con la suplementación estándar de calcio y vitamina D. Únicamente cabe destacarla mejoría que no llega a alcanzar la significación ( $p: 0,076$ ), representando un marcador indirecto de una mejoría en la ingesta de este. También descendieron de manera significativa ( $p: 0,03$ ) los niveles de fosfatasa alcalina ósea.

**Tabla 18.** Parámetros óseos al diagnóstico de la enfermedad celiaca y tras 12 meses de DSG.

	Basal	12 meses	p
T-score en cadera	$0,32 \pm 1,69$	$0,21 \pm 1,48$	0,38
T-score en columna lumbar	$-0,20 \pm 1,97$	$-0,19 \pm 2,16$	0,92
DMO L2-4 (g/cm <sup>2</sup> )	$1,02 \pm 0,22$	$1,01 \pm 0,31$	0,81
Riesgo de fractura de cadera (%)	$0,34 \pm 0,57$	$0,46 \pm 0,89$	0,12
Riesgo de fractura principal* (%)	$2,33 \pm 1,45$	$2,51 \pm 1,90$	0,15
DMO en cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	$0,89 \pm 0,17$	$0,88 \pm 0,17$	0,72
Fosfatasa alcalina ósea (ng/mL)	$12,6 \pm 4,8$	$11,0 \pm 4,6$	0,03
Niveles urinarios de NTx (nmol de Equivalentes de colágeno óseo/mmol creatinina)	$40,7 \pm 23,9$	$38,4 \pm 36,3$	0,76
Excreción urinaria de calcio (mg /24 horas)	$147,1 \pm 122,7$	$177,7 \pm 91,3$	0,076

# DISCUSIÓN

Este estudio analiza la prevalencia de baja densidad mineral ósea y su relación con los parámetros nutricionales, metabólicos, hormonales e histopatológicos en una cohorte prospectiva de adultos celiacos a su diagnóstico. Sobre la base de la información acumulada previa nos propusimos profundizar en el conocimiento del estado óseo de pacientes con EC, prevalencia, riesgo de fractura y posibles factores asociados, así como averiguar la significación de las posibles alteraciones detectadas.

Hemos estudiado por primera vez una población española de celiacos adultos al diagnóstico, en la que hemos podido confirmar una elevada prevalencia (45%) de bajo estado de mineralización óseo, entendiendo como tal una osteopenia u osteoporosis en los dos localizaciones clásicamente estudiadas mediante densitometría. Además se ha podido describir el estado nutricional del que parten los pacientes, sus deficiencias nutricionales, y su evolución antropométrica y analítica a lo largo de un año de DSG, con dos puntos de corte a 6 y 12 meses.

Aunque la EC es conocida desde los albores de la medicina, no fue hasta fechas recientes cuando se ha podido dilucidar su trasfondo dietético y el tratamiento del mismo<sup>11-13</sup>. La EC constituye una enfermedad de una alta prevalencia<sup>1</sup> en la que la mayoría de los enfermos permanecen sin diagnosticar durante años, permaneciendo expuestos a sus consecuencias, entre las cuales el linfoma intestinal constituye la de mayor gravedad. Sin embargo otras consecuencias, como la repercusión sobre el metabolismo óseo en el adulto, son menos conocidas, y, de hecho, no existen acuerdo en la literatura sobre la necesidad de estudiar el estado óseo en estos pacientes<sup>190, 233, 246</sup>.

Resulta interesante destacar que en los últimos años el número de pacientes celiacos diagnosticados en la edad adulta se ha incrementado de una manera significativa<sup>1, 2, 9</sup>. Este hecho podría ser debido a un incremento de la incidencia de la enfermedad o, lo que es más probable, a un aumento de los diagnósticos realizados por el mayor y mejor conocimiento de la enfermedad, la más alta sospecha y la mejor sensibilidad de los métodos diagnósticos.

Nuestro estudio, a pesar del tamaño limitado de la muestra, añade nuevo conocimiento a la literatura hasta ahora publicada. Por una parte, en los estudios clásicos<sup>135, 163, 176, 228, 235-241</sup> la selección de los pacientes únicamente había incluido a aquellos con un grado avanzado de lesión duodenal intestinal en el momento del diagnóstico, caracterizados por marcadores serológicos positivos y atrofia intestinal. Sin embargo, en los últimos años ha quedado demostrado<sup>2</sup> que la mayoría de celíacos adultos no presentan títulos de anticuerpos AAtTG positivos, a diferencia de lo que ocurren en los niños, y presentan grados de lesión duodenal grados I y II de la clasificación de Marsh, esto es, sin atrofia vellositaria, por lo que son

frecuentemente infradiagnósticos. Este posible infradiagnóstico de los estudios previos condiciona todos los resultados hasta ahora conocidos.

En nuestra muestra de 40 pacientes consecutivamente reclutados tras su diagnóstico de EC, 23 (57,5%) presentaba un grado I de clasificación de Marsh o linfocitosis intraepitelial, 4 pacientes (30%) un grado II o hiperplasia de las criptas, y 13 pacientes (32,5%) un grado III o atrofia vellositaria. Esto obliga a reinterpretar los resultados de los estudios previos que únicamente consideraban a los pacientes con atrofia vellositaria, que representan una pequeña parte del espectro diagnóstico de la enfermedad pero no la realidad clínica, según la cual la proporción de Marsh I entre pacientes adultos podría representar aproximadamente dos tercios<sup>2</sup>. De hecho, cuando se buscan intencionalmente nuevos diagnósticos de EC entre familiares de casos, la estrategia basada en determinación de haplotipo HLA, la de mayor validez hoy en día, consigue diagnosticar más enfermos a costa de estadíos I de Marsh<sup>32</sup>.

La osteoporosis presenta unas características similares a la EC en cuanto que ambas muestran elevadas tasas de prevalencia y elevado porcentaje de enfermos no diagnosticados. De hecho, se ha hipotetizado que ambas enfermedades podrían estar muy interrelacionadas<sup>9, 10, 133, 227</sup>, pudiendo explicar la EC parte del gran “cajón desastre” que representa la osteoporosis idiopática. Se cree que puede existir una frecuencia 10 veces superior a la esperada de EC sin clínica digestiva entre pacientes diagnosticados de osteoporosis, un aumento de frecuencia que ya justificaría el despistaje universal para otras enfermedades como la diabetes tipo 1<sup>128</sup>. De hecho conocemos que el cribado de EC mediante anticuerpos específicos en pacientes con OS, permite diagnosticar entre 4<sup>250</sup> y 17<sup>251</sup> veces más celíacos.

En la literatura existe una controversia sobre la conveniencia de la realización o no de un despistaje de EC entre aquellos pacientes con una osteoporosis idiopática, si bien la opinión de mayor peso apuesta por no realizarlo<sup>252, 303, 304</sup>. Sin embargo, los errores metodológicos importantes de estudios previos, como la elección de pruebas de cribado con una sensibilidad baja y a títulos de positividad altos han motivado estas recomendaciones<sup>250, 252, 303-305</sup>. Si bien para el niño los AAtTG tienen una sensibilidad del 90%, como definen los artículos de referencia<sup>254, 306</sup>, en adultos su sensibilidad desciende hasta 15-30%<sup>76</sup>, algo totalmente insuficiente para una prueba de cribado. Especialmente relevante nos parece el hecho de que el título de anticuerpos se ha correlacionado de una manera inversa con la situación ósea de los sujetos con enfermedad celíaca<sup>251, 306</sup>. De este modo, resulta claro que los anticuerpos como método de diagnóstico inicial de la EC conducen a un infradiagnóstico que impide que en multitud de pacientes, precisamente aquellos con un grado de lesión duodenal de menor gravedad Marsh I y II, no llegue nunca a instaurarse un tratamiento efectivo.

Si repasamos los principales estudios sobre los que se basa la recomendación de no realizar pruebas de cribado para osteoporosis entre los pacientes con EC podremos observar como Legroux<sup>254</sup> *et al* utilizan los anticuerpos anti gliadina y, sólo en caso de resultar positivos, determina los AAtTG para el estudio, por lo que se puede suponer que en su trabajo pudieron ser infradiagnosticados un elevado número de pacientes. Estos datos ya fueron criticados poco después de su publicación, lo que paradójicamente no ha evitado que algunas sociedades científicas los tomen como referencia para establecer sus guías<sup>190</sup>.

No disponemos de estudios en la literatura que empleen la estrategia recientemente propuesta de tests genéticos y prueba de respuesta positiva, como la empleada en nuestro estudio, para la identificación de sujetos osteoporóticos con EC subyacente, por lo que la seguimos sin poder dar respuesta a la cuestión de cuál es el porcentaje de enfermos celíacos entre aquellos con OS. Sin embargo, podemos prever que la cifra sería elevada con plena seguridad, ya que esta estrategia se sabe consigue diagnosticar tres veces más enfermos que la simple positividad de anticuerpos<sup>32</sup>.

Un alto índice de sospecha entre los profesionales sanitarios que tratan ambas enfermedades (EC y OS) mediante un mejor conocimiento podrían sacar a la luz muchos casos ocultos, con el beneficio de un tratamiento certero y precoz. La difusión de los resultados de nuestro trabajo aportará mayor conocimiento al respecto.

A pesar de la clara interrelación de este binomio EC y OS, las plausibles hipótesis malabsortivas para explicarlo han fracasado en los estudios realizados hasta el momento, no encontrando una clara asociación en los diferentes estudios, por lo que en los últimos años han surgido otras explicaciones, como la actividad inflamatoria<sup>224</sup> o incluso la de un determinante genético común<sup>258</sup>.

A continuación pasamos a discutir los hallazgos más relevantes observados en nuestra serie de pacientes.

## 1. Aspectos demográficos de la serie estudiada.

Los primeros datos a destacar de la muestra analizada son las características de la propia muestra, resaltando el hecho de que fueron incluidos todos los pacientes 18 y 65 años de edad diagnosticados consecutivamente durante el periodo de estudio. El carácter prospectivo del reclutamiento de casos y la inclusión exhaustiva de todos los nuevos diagnósticos creemos que proporciona solidez a nuestros resultados. Entre ellos, y por un lado, existe una desproporción entre mujeres y hombres en relación 9:1; a pesar de la preponderancia femenina de la enfermedad celiaca, como para el resto de enfermedades autoinmunes, esta relación dista bastante de la previamente reconocida 2:1 en diversas series pediátricas. Es difícil poder establecer explicaciones lógicas para este dato pero es complicado asumir que sea explicado por el propio azar, máxime cuando observaciones similares ya han sido definidas en otras series de adultos<sup>2, 7, 307, 308</sup>. Una de las hipótesis al respecto que se puede establecer tras analizar la muestra es el alto porcentaje de pacientes en los que el síntoma preponderante era la anemia (30%); ésto sumado a una población femenina en edad menstruante, nos hace pensar que la propia menstruación desenmascara o precipita una situación que en el varón no llegaría a provocar descensos de niveles de hemoglobina, y conlleva al mayor diagnóstico de mujeres. Otro hecho que podría colaborar o explicar en parte esta situación es el elevado porcentaje de pacientes cuyos principales síntomas fueron referidos al área digestivo: dispepsia (37,5%), dolor abdominal (10%) o disfagia (7,5%). Ya se conoce que las mujeres consultan con más frecuencia por estos síntomas que los varones<sup>309</sup>. De cualquier modo, aunque sean simples hipótesis al respecto, esta desproporción hombre-mujer respecto a la literatura se debe a determinantes de selección, en que los pacientes pueden “salir a flote” de ese enorme iceberg descrito por Logan<sup>7</sup>, y de ahí que los resultados en la proporción de haplotipos no difiera respecto al de las poblaciones descritas: 35 pacientes HLA DQ2 (87,5%) y 5 pacientes HLA DQ8 (12,5%)<sup>48</sup>. Con la incorporación de los análisis genéticos en los enfermos sospechosos con una serología negativa, se ha observado un incremento del número de pacientes con sintomatología no clásica y Marsh I, como sucede en nuestra muestra. En efecto la clínica malabsortiva no es la predominante en las series de pacientes diagnosticados a una edad adulta, por lo que nuestra muestra es acorde con los estudios publicados.

Otros aspecto interesantes de nuestra muestra fue el escaso número de pacientes con positividad para AAtTG, tan sólo 13 pacientes (32,5%). Este dato es similar al descrito en la literatura en poblaciones adultas<sup>2</sup>, por lo que nuestro estudio colabora en desmitificar una prueba que como cribado para EC resulta poco útil en población adulta por su bajo valor predictivo negativo con elevado porcentaje de falsos negativos.

Y por último resultó también destacable de nuestro estudio el tiempo hasta el diagnóstico del paciente tras presentar síntomas, con una media superior a los 10 años desde el comienzo de éstos, un retraso diagnóstico que de nuevo nos confirma el escaso conocimiento de la enfermedad entre el colectivo médico, bien sea para sospecharla, o bien para diagnosticarla con las herramientas de las que disponemos hoy en día.

## 2. Situación nutricional inicial y evolución con la dieta sin gluten.

Nuestros datos obtenidos en pacientes adultos contrastan con la clásica imagen del niño celiaco desnutrido con abdomen globuloso que ilustra la enfermedad en los manuales clásicos. Hemos observado que el prototipo de enfermo celiaco diagnosticado en la edad adulta es habitualmente una mujer de edad media (44 años) y, en contra de lo sospechado, presenta un exceso de peso (IMC de 25,3). Pero como dato más destacable está que más de la mitad (53%) padecía sobrepeso u obesidad. En otras series ya se había observado una prevalencia elevada de obesidad en adultos al diagnóstico de EC que alcanzaba hasta un 44%<sup>6, 43, 302</sup>.

Respecto a las consecuencias nutricionales, en primer lugar debemos recordar que, por su afectación predominante sobre el intestino delgado la EC produce una serie de consecuencias sobre la absorción de nutrientes. Sin embargo este dato en adultos se ha mostrado heterogeneo en las series analizadas<sup>6</sup>, existiendo abanicos amplios en cuanto a los déficits nutricionales. A modo de ejemplo, el déficit de vitamina B12 se ha descrito estar presente entre el 8 y hasta el 41%<sup>100, 107-109</sup> de los pacientes afectados. En nuestra población se observa una prevalencia de déficit de B12 del 2,6%.

La ferropenia afectaba al diagnóstico a un 27% de la población, inferior al 49% descrito en la literatura<sup>6</sup>, sin embargo es destacable que el porcentaje prácticamente se mantiene constante a lo largo de los meses. Este hecho puede ser explicado por la baja fortificación de los alimentos aptos para celíacos en hierro<sup>6, 119, 120</sup>.

Entre la población general española se ha descrito una “pandemia” de déficit de vitamina D, que afecta a más de la mitad de la población<sup>310, 311</sup>; sin embargo en nuestra población esa deficiencia alcanzó límites dramáticos, siendo de casi un 95%.

La calcemia sérica también estuvo por debajo de los niveles de normalidad en un alto porcentaje de los pacientes (22,5%), y aunque es una pobre referencia de los depósitos de calcio sérico, implica que si esta se produce de manera mantenida provocará un descenso



seguro de los óseos de dónde extrae el necesario para mantener las funciones celulares orgánicas. Estudios previos han documentado que los pacientes celíacos tienen la absorción reducida de calcio en un 37%<sup>272</sup>. Este mismo estudio comprobó que la ingesta de calcio era superior en un 36% a la de la población de referencia, con lo que no se podía interpretar como un condicionante.

Analizando los pacientes con déficits nutricionales analíticos iniciales, a pesar de ser escaso porcentaje, estos se mantienen a lo largo del tiempo a 6 y 12 meses, por lo que nos parecería interesante como estrategia el suplementar únicamente a los pacientes con alteraciones iniciales de estos nutrientes y mantener esta suplementación al menos un año. En la bibliografía<sup>121, 163</sup> algunos autores abogan por una suplementación universal y suspender a los 6 meses, en que se establece que ha sucedido la recuperación anatómica<sup>118</sup>, aunque no queda clara esta recuperación que puede ser bastante individual llegando a los 2 años<sup>166</sup>.

Si establecemos una separación entre aquellos pacientes con un mayor grado de afectación duodenal en grado de atrofia (Marsh 3) y los que tenían niveles menores (Marsh 1 y 2), no hemos observado grandes diferencias respecto a la situación nutricional, pese a las previsiones previas. Conocemos que la elevada capacidad de adaptación intestinal para suplir zonas resecaas o con enfermedad<sup>312</sup> permite evitar graves deficiencias en situaciones de déficit crónico. Sin embargo, debemos recordar que la afectación principal de la EC es el duodeno, cuya principal función<sup>313</sup>, es la absorción de hierro, calcio y magnesio y en parte de ácido fólico (la mayoría de la absorción de este último se produce también en yeyuno), por lo que no es de extrañar que aquellos pacientes con un mayor grado de afectación presentaran mayor ferropenia y niveles séricos más bajos de ácido fólico. En cuanto a los niveles de calcio sérico, al representar éste un bajo porcentaje de los depósitos corporales, no resulta representativo de los niveles corporales totales, aunque sí repercute sobre el hueso, como se discutirá en el apartado correspondiente.

Además los enfermos con atrofia vellositaria de nuestra serie presentaron también niveles significativamente inferiores de prealbúmina, algo que pasaría indadvertido si únicamente tomásemos otros parámetros clásicamente establecidos de desnutrición, como la albúmina sérica, con un vida media mayor.

Las diferencias observadas en los niveles séricos de colesterol (inferiores en pacientes con atrofia vellositaria), van en paralelo con todo lo anteriormente expuesto, al conocerse desde hace tiempo el valor del colesterol como marcador nutricional. Más difícil es poder encontrar una explicación plausible a las diferencias en los niveles de triglicéridos, salvo el diagnóstico

más frecuente de enfermos con alteración en transaminasas y con un síndrome metabólico sin alteración nutricional por una inflamación crónica mantenida, relación descrita en la literatura<sup>302</sup>.

De manera relevante, no observamos asociación entre los niveles hormonales y el mayor o menor grado de lesión duodenal, ni el estado de mineralización ósea, lo que refuerza el origen de la baja densidad mineral ósea en los déficits nutricionales.

### 3. Situación ósea inicial y posibles factores asociados.

Hemos observado que el grado de lesión duodenal inicial en base a la clasificación de Marsh fue el principal factor determinante de una baja densidad mineral ósea. Globalmente, la prevalencia de baja densidad mineral ósea entre los nuevos celíacos adultos fue del 45%, cifras paralelas a las definidas en estudios previos<sup>228, 230-232, 314</sup>.

Es de señalar que los síntomas expresados por los pacientes al diagnóstico no se asociaron con ningún grado de lesión duodenal o de pérdida de masa ósea en nuestra serie, algo en cierta medida lógico debido a la subjetividad en la expresión de los mismos. Estos datos concuerdan también con estudios previos en los que se describió pérdida de masa ósea tanto en pacientes celíacos con una clínica clásica, con manifestaciones subclínicas<sup>315</sup>, incluso en pacientes asintomáticos<sup>227, 233, 280</sup>.

Diversos estudios han descrito una prevalencia de osteoporosis en adultos al momento del diagnóstico de EC y asintomáticos para enfermedad digestiva de entre el 3 y el 5%, difiriendo con otros autores que lo cifran en más de un 70%<sup>134, 224, 228, 230-232, 240, 314, 316</sup>, en función de la edad de la población estudiada. Por este motivo, se ha propuesto medir la DMO en todos los pacientes al diagnóstico de la enfermedad. Esto permite decidir una intervención terapéutica en aquellos casos con menor DMO con el fin de mejorarla. Son varios los estudios que demuestran una ganancia ósea después del primer año de la instauración de una DSG<sup>242, 244, 285</sup>, e incluso posteriormente<sup>133</sup>, siendo esta recuperación de masa ósea independiente de la edad del paciente y del grado de malabsorción inicial. Sin embargo, y en el caso de los adultos, la DMO raramente revierte a la normalidad y existe una gran variabilidad interindividual en la capacidad de recuperación. En niños y adolescentes sin embargo sí puede llegar a recuperarse el pico de masa ósea teórica<sup>287</sup>. Algunos cifran esta mejoría en el 28% a nivel lumbar y el 15% en el cuello femoral<sup>317</sup>.

La eficacia y el coste-efectividad del cribado de rutina de osteoporosis en todos los adultos al diagnóstico de EC ha sido objeto de controversia en la literatura, con defensores de realizarlo de forma rutinaria a todos los pacientes<sup>233, 247, 318</sup> y aquellos que abogan por realizarlo al año de la instauración de una DSG, al encontrar una importante mejora en el estado nutricional tras la misma. Otros autores no encuentran justificación para realizarla debido al coste de la prueba y el modesto incremento de riesgo de fractura que presentan estos pacientes<sup>235</sup>. Finalmente, otros autores no observaron mejoría entre celíacos tratados y no tratados<sup>240</sup>, al contrario que lo descrito en otros estudios<sup>134</sup>. Nuestros resultados podrían establecer un nuevo criterio para la definición de la indicación de estudio mediante densitometría mineral ósea, que podría recomendarse en aquellos pacientes con atrofia vellositaria, al ser los más frecuentemente afectados de baja mineralización ósea.

Entre los pacientes celíacos adultos con osteoporosis también se ha estimado que existe mayor riesgo de fractura ósea, con un riesgo relativo de fractura en cualquier nivel de 1,3 y de 1,9<sup>235</sup> a nivel de cadera, comparados con controles no celíacos. La mayoría de veces antes del diagnóstico o en pacientes sin cumplimiento de la DSG<sup>241</sup> sin embargo este riesgo aumentado se observó tanto antes al diagnóstico como incluso tras la DSG<sup>234, 250, 319</sup>. También existe un aumento del riesgo de fractura con el aumento de la edad del paciente al diagnóstico<sup>319</sup>, donde entra en juego la importancia del retraso en el diagnóstico de éste, llegando a constituir un factor predictor de una futura fractura incluso tras el inicio de la DSG.

Se han propuesto dos teorías diferentes para explicar la etiopatogenia de la pérdida ósea en la EC: La primera centrada en la malabsorción asociada al daño intestinal y la segunda, más recientemente propuesta, involucrando a la inflamación crónica que caracteriza a la EC como el origen de la pérdida ósea<sup>320</sup>. En nuestra serie debemos destacar, que la proteína C reactiva sérica resultó dentro de límites normales en todos los casos al momento del diagnóstico, con valores similares independientemente del grado de lesión duodenal inicial. Aunque ciertamente es el único marcador descrito de actividad inflamatoria que consideró nuestro protocolo de estudio, creemos que la actividad inflamatoria no desempeña una función preponderante en el origen de la baja DMO.

Los resultados disponibles sobre el efecto de la DSG y otros factores asociados sobre la DMO de los pacientes celíacos también arrojan resultados discordantes. En un estudio prospectivo con 105 pacientes seguidos durante 3 años<sup>284</sup> se observó una mejora de la DMO tras DSG únicamente en aquellos pacientes con hiperparatiroidismo secundario. En otro<sup>198</sup> se corroboraron estos datos, siendo beneficiosa únicamente en pacientes con bajo calcio y vitamina D séricos e hiperparatiroidismo secundario. Por nuestra parte, hemos observado una relación entre los aspectos puramente nutricionales y la situación ósea. Algunos autores habían

propuesto ya con anterioridad déficits en vitaminas liposolubles, sobre todo de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario<sup>246</sup>, e incluso déficits de vitaminas hidrosolubles. Entre nuestros pacientes tanto los niveles de vitamina D como de vitamina B12 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con alteración de la DMO y los que preservaban su estado óseo normal.

Únicamente los pacientes con osteoporosis presentaban niveles séricos reducidos de ácido fólico; esta vitamina tiene su principal lugar de absorción en el duodeno<sup>313</sup>, coincidente con la zona afectada por la EC, por lo que la relación tiene una clara plausibilidad biológica de causa-consecuencia. Por otra parte el descenso de ácido fólico ha sido implicado con niveles altos de homocisteína con aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>321</sup> por un mecanismo oxidativo<sup>322</sup>, pero esta relación también ha sido implicada en un aumento de riesgo de fracturas osteoporóticas<sup>323, 324</sup>, y con la propia OS a través de diferentes mecanismos con una inhibición en la formación del colágeno<sup>325</sup>, descenso de la mineralización ósea<sup>326</sup>, alteración de la función del osteoblasto<sup>327, 328</sup> o el descenso de la actividad osteoclástica<sup>293</sup>.

El diseño de este estudio no puede descartar que esta asociación entre niveles de ácido fólico y peor estado óseo sea de carácter causal. Sin embargo la zona de absorción coincidentemente afectada en la EC la plausibilidad biológica y observaciones descritas en la literatura respecto a la OS y niveles descendidos de ácido fólico nos permiten hipotetizar al respecto como un origen de la OS en estos pacientes y un motivo de suplementación recomendada.

En relación con otros niveles de minerales no observamos diferencias entre los pacientes con DMO normal y reducida, incluyendo calcio, fósforo, magnesio, cobre y ferritina. En la bibliografía habían sido previamente implicados varios minerales<sup>268</sup> necesarios para un correcto metabolismo óseo en el origen de la DMO, incluyendo hierro, calcio, fósforo, cobre, zinc, boro y flúor. En todo caso, el metabolismo óseo es un proceso complejo en que se implican multitud de factores y posee cambios evolutivos según la fase de crecimiento del paciente. Por tanto, es probable que en la EC, la baja DMO sea debida a una combinación de distintos factores, de manera que contribuyan sinérgicamente a este deterioro de la mineralización ósea. El déficit de vitamina D en nuestra población se presentó en un 87,5% de los pacientes, a pesar de no estar descritas alteraciones en la expresión de los receptores de vitamina D en los pacientes celiacos, ni existir un aumento del número de mutaciones en los receptores que pudieran interferir en su metabolismo.

En otro orden de cosas, la intolerancia a la lactosa está presente en un 10% de los pacientes con EC, cifra que aumenta a un 50%<sup>6, 45, 46, 118</sup> entre aquellos con síntomas evidentes

de malabsorción, potenciando la restricción de lácteos consumidos por el paciente y su consecuencia sobre el hueso. De cualquier modo habría que recordar que la ingesta de vitamina D por los alimentos únicamente representa del 5 al 10%<sup>261</sup> de los requerimientos diarios, el resto se obtiene de la exposición solar. No observamos diferencias entre los niveles séricos de calcio, fósforo, magnesio o 25-OH vitamina D entre el grupo de pacientes con mala situación ósea y aquellos con una densidad mineral ósea normal, ni entre los grupos con atrofia o sin atrofia vellositaria.

Sin embargo algunos marcadores de estado nutricional como el IMC, o los niveles séricos de prealbúmina fueron significativamente inferiores en aquellos pacientes con baja DMO o con atrofia vellositaria duodenal, lo que indica que la malnutrición/ malabsorción condicionada por la atrofia vellositaria se postula como un importante determinante de la osteoporosis/ostopenia en estos pacientes.

Estudios llevados a cabo en enfermos con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>261</sup> muestran una falta de asociación entre los niveles de vitamina D y la situación ósea de igual modo a nuestra serie de enfermos celíacos. Algunas funciones poco conocidas de la vitamina D son las relacionadas con la activación de los linfocitos T<sup>262</sup> y el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y la prevención de infecciones y la regulación y mantenimiento de las uniones proteicas en la función de barrera de la mucosa intestinal<sup>263</sup>. De este modo, el déficit de vitamina D ha sido propuesto como un desencadenante de enfermedades autoinmunes<sup>204</sup>.

Déficits de otras vitaminas y minerales han sido también implicados en la mineralización ósea en los enfermos celíacos<sup>264</sup>; los datos de nuestra serie no mostraron diferencias en estos parámetros (excepto en calcio sérico y ácido fólico) entre el grupo con una baja mineralización ósea y el grupo sin afectación.

Repasando los factores hormonales, la causa clásicamente implicada ha sido la malabsorción con déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario<sup>244, 266, 314</sup>, llegando a implicar la propia actividad de la vitamina D con disminución de su proteína transportadora<sup>329, 330</sup>.

El descenso en los niveles séricos de IGF1 es otro de los factores desencadenantes o contribuyentes a la baja mineralización ósea entre los enfermos celíacos descritos en la literatura<sup>268</sup>; en nuestra serie tampoco observamos diferencias significativas entre ambos grupos respecto a los niveles de IGF1.

Así, nuestros resultados indican que la atrofia vellositaria de la mucosa duodenal constituye el principal factor asociado a la baja mineralización ósea en los adultos con EC al diagnóstico. Esta es la primera vez que se establece una clara asociación en la literatura para el caso de los pacientes adultos. Algunos autores previos no observaron diferencias, aunque estudios en dermatitis herpetiforme<sup>271</sup>, habían descrito que la atrofia vellositaria se asociaba a baja mineralización ósea y a un IMC significativamente menor, resultados similares a los observados en nuestra serie. De manera paralela, la DSG sí se ha demostrado como un factor clave en la recuperación ósea, con una importante mejora, por lo que no es descabellado asociar en sentido inverso que a mayor lesión duodenal mayor asociación.

El daño en la mucosa duodenal está causado por una respuesta inflamatoria de origen autoinmune cuya intensidad se clasifica en base a los estadios de Marsh y ésta se correlaciona directamente con el grado de lesión duodenal. En este contexto, los estudios en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) destacan el papel cada vez más preponderante de la propia actividad inflamatoria, que se asocia con niveles elevados de osteoprotegerina<sup>225, 277, 279, 331</sup>. El sistema constituido por el ligando del receptor del factor nuclear (NF) kappa beta (RANKL) y la osteoprotegerina representa un potencial nexo de unión entre inflamación y la homeostasis ósea, y también un ejemplo de osteopenia mediada por la inflamación, como ocurre en la EII<sup>225, 277</sup>.

Recientes estudios<sup>279, 331</sup> relacionan el ambiente humoral local y las citoquinas pro-inflamatorias como un factor determinante para la enfermedad ósea también en los enfermos celíacos, en los que hay un aumento de interleucina 6 y RANKL, que puede afectar a los osteoblastos y osteoclastos. En un estudio reciente se han descrito anticuerpos inactivadores de la osteoprotegerina que podrían estar implicados en la fisiopatología de la baja DMO de la EC, aunque serían necesarios estudios moleculares que apoyasen esta hipótesis.

No observamos diferencias respecto al sexo en la presencia de baja DMO, como la mayoría de estudios tampoco muestran diferencias al respecto, si bien el escaso número de varones incluidos dificulta establecer conclusiones definitivas.

Se observa en nuestra muestra una asociación significativa entre el hábito de fumar y la situación ósea, algo ya descrito en la literatura<sup>179, 199</sup>, tanto para la osteoporosis como para un aumento del riesgo de fractura, y que no hace más que corroborar esta evidencia.

De este modo, entre las teorías que explican la baja DMO entre los pacientes celíacos toma protagonismo el carácter malabsortivo de la propia EC, especialmente para aquellos nutrientes esenciales para el metabolismo del hueso como el calcio y de vitamina D. Sin embargo la ausencia hasta ahora de estudios bien diseñados que confirmen esta aseveración ha generado en los últimos años nuevas teorías como la influencia de anticuerpos frente a la osteoprotegerina<sup>331</sup>. Del mismo modo, y al igual que sucede en otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, también podemos pensar que la inflamación crónica pueda ser un factor relevante en el desarrollo de la OS, una hipótesis debe de ser en el futuro evaluada en nuevas vías de investigación.

Se han detectado diversos factores de riesgo para la fractura osteoporótica en la EC, incluyendo la DMO baja, la edad, los niveles de vitamina D, igual que otros motivos como la agudeza visual baja o los problemas neuromusculares. La DMO puede verse influenciada negativamente en la EC por una mayor edad en el momento del diagnóstico, el sexo masculino, un bajo índice de masa corporal, y la actividad física reducida. La mayoría de los estudios publicados hasta ahora han objetivado un aumento relevante del riesgo de fractura en los pacientes con EC. Sin embargo, la información que se puede extraer tras un detenido análisis de dichos estudios es considerablemente heterogénea y limitada desde el punto de vista metodológico. Las principales limitaciones están motivadas por la falta de determinación de los grados de afectación duodenal de los pacientes de EC.

La principal consecuencia de la OS es la fractura ósea, para la cual se ha estimado en EC un riesgo aumentado de 3,5 a 7 veces respecto a poblaciones sin EC<sup>9</sup>. En nuestro estudio hemos encontrado un riesgo de fractura de cadera aumentado únicamente entre aquellos pacientes con atrofia vellositaria, que son los que tienen peores datos analíticos nutricionales, a pesar de ser esta estos entre límites normales. En un estudio previo se concluyó que únicamente los pacientes con clínica clásica tenían riesgo de fractura<sup>281</sup>.

Nuestros datos confirman que los enfermos celíacos a su diagnóstico tienen un pequeño riesgo mayor de fractura, arrojando luz sobre la controversia previamente mostrada en la literatura<sup>234, 237, 283</sup>. Este trabajo supone el primer estudio que emplea la herramienta FRAX® validada por la OMS<sup>332</sup> en la estimación del riesgo de fractura en pacientes con EC. El seguimiento prospectivo de estos pacientes en un futuro podrá corroborar la validez de esta prueba. Por otro lado, la mayoría de los estudios previos son retrospectivos, si bien también apuntaban a un aumento del riesgo<sup>319, 333</sup>. A partir de estos estudios con información que consideramos no concluyente, han sido de la base de distintas guías para el diagnóstico de EC, que se han demostrado con utilidad limitada para el diagnóstico en adultos, con referencias a porcentajes de sensibilidad y especificidad de niños y no de adultos, como en el caso de

Pinto-Sanchez y colaboradores<sup>333</sup>, por lo que de nuevo el infradiagnóstico de pacientes en grados Marsh I y II es frecuente. Este problema ha sido ya advertido por distintos autores<sup>2</sup>, y de hecho, una encuesta reciente realizado por ESPGHAN concluyó que era urgentemente necesaria una revisión de los criterios diagnósticos de EC<sup>334</sup>, que para el caso de los niños ya han sido recientemente actualizados<sup>335</sup>.

#### 4. Evolución densitométrica y de marcadores séricos.

En la muestra analizada se observa una falta de mejoría significativa de los parámetros óseos, tanto teniendo en cuenta los datos expresados en T-score, como los datos en términos absolutos con el valor de densidad ósea para minimizar el ligero empeoramiento que se podría producir en el T-score con un año más de edad de los pacientes. En la literatura el mayor incremento producido con la DSG sobre el estado óseo, únicamente con dieta, es el descrito por Bai *et al*<sup>163</sup>, con un aumento en el 84% de los pacientes a nivel lumbar tras 3 años de DSG.

Respecto a la calciuria, se observa una mejoría no significativa tras un año de DSG y tratamiento con calcio y vitamina D, datos previos habían demostrado una absorción de calcio reducida en un 45% en adultos con EC no tratados, seguida por una mejora del 52% tras 6 meses de seguimiento de DSG<sup>272</sup>. Por tanto, la DSG resulta el primer tratamiento a considerar en todos los pacientes con enfermedad celiaca. A pesar de la lentitud que esta pueda producir en la mejora ósea, existen más argumentos para iniciar la DSG además del puramente óseo, como es que los pacientes con EC activa presentan un riesgo aumentado de fallecer respecto a la población de referencia, que se normaliza a los 3-5 años del inicio de la DSG. Sin embargo el riesgo aumentado de fractura parece persistir a pesar de la mejora de la DMO<sup>336</sup>, incluso 20 años después del diagnóstico<sup>238</sup>.

Hay pocos estudios que evalúen el efecto de la suplementación de calcio y vitamina D en la EC sobre la DMO, en uno de ellos<sup>230</sup> se observó que los pacientes que mejoraban eran aquellos suplementados con calcio y vitamina D sobre los que no. Sin embargo, en otro estudio no se demostró beneficio<sup>287</sup>. Hay casos que han demostrado grandes mejoras en la DMO en pacientes deficitarios<sup>337</sup>, e incluso en casos de osteomalacia, por lo que la suplementación parece fuera de toda duda, además se ha de tener en cuenta que la ingesta media de calcio en España es de  $989 \pm 433$  mg/día y que el 89,6% de las mujeres realiza una ingesta inferior a 1500mg/día<sup>338</sup>, lo que hace más necesaria esta suplementación.



## 5. Limitaciones del estudio.

La heterogenicidad de las edades de nuestra serie de casos podría representar una limitación de nuestro estudio y explicar ciertas discordancias con otras publicaciones, ya que algunos pacientes podrían no haber adquirido su pico de masa ósea en el momento del diagnóstico y tras iniciar la DSG aumentar de manera significativa su estado óseo, como está descrito en la literatura.

Se tomó como parámetro de referencia para la mayoría de estudios el T-score, al ser un dato estadístico que establece la relación poblacional, y siguiendo la línea de la mayoría de la bibliografía relacionada, además constituye el valor de referencia para el inicio de un tratamiento establecido por la OMS. Algunos autores en mujeres premenopáusicas y hombres de menos de 50 años toman en consideración el Z-Score, valor igualmente analizado en el apartado de los resultados y sin diferencias importantes salvo la pérdida de los pacientes con una edad inferior a su pico de masa ósea.

El diseño transversal y observacional de nuestro estudio también nos impide establecer una relación causal entre los datos de la biopsia, el estado nutricional y la situación ósea, si bien la plausibilidad biológica sostiene nuestra hipótesis de que la atrofia vellositaria determina baja DMO a través de malabsorción /malnutrición. Nuevos estudios de seguimiento de estos pacientes deberían resolver las dudas y arrojar más luz al respecto.

En cualquier caso la baja mineralización ósea únicamente explica el 70% de la fragilidad ósea<sup>339</sup>, el 30% restante depende de otros factores de la microarquitectura ósea menos conocidos.

## 6. Aplicabilidad y futuras investigaciones.

Con los datos observados se puede demostrar la elevada prevalencia de baja masa ósea en esta población, no existiendo relación con los niveles de vitamina D y de calcio hasta ahora establecidos como causantes. Esta baja masa ósea está relacionada con un mayor grado de lesión histológico duodenal al diagnóstico, siendo más frecuente en pacientes con atrofia duodenal (Marsh III), por lo que una estrategia adecuada a la hora de investigar la situación ósea mediante DEXA sería el realizarla en pacientes con atrofia duodenal al diagnóstico y en aquellos sin atrofia pero que presentasen un importante compromiso nutricional.

Un año de DSG y suplementación habitual con calcio y vitamina D no es suficiente para mejorar el estado óseo de estos pacientes, por lo que no parece adecuado repetir una densitometría hasta periodos mayores de tiempo. En el futuro nuevas investigaciones deberían conducir a establecer un periodo mínimo de tiempo para realizarse y el grado de mejora, así como la necesidad otros tratamientos antiresortivos o anabólicos para acelerar esta mejora.

Es difícil establecer el tiempo necesario de DSG para resolver los déficits nutricionales, por ejemplo para el ácido fólico 6 meses son suficientes, pero para prealbúmina se precisa un año y aquellos pacientes que tienen déficits nutricionales al diagnóstico, a menudo estos déficits persisten tras el primer año de DSG, por lo que sería conveniente monitorizar analíticamente a los pacientes hasta la resolución y suplementar con aquellas vitaminas o micronutrientes deficitarios al diagnóstico. De igual modo, sería conveniente revisar la composición y suplementación de los productos para celíacos, ya que para algunos parámetros, como vitamina A, hemos observado como a pesar de la correcta DSG descienden los niveles en el tiempo. Futuras investigaciones del estado vitamínico y nutricional de pacientes celíacos con DSG deberían demostrar si es adecuada la suplementación de estos productos.

Existe un déficit de vitamina D prácticamente universal en esta población (95%), y la suplementación diaria con las dosis habituales de calcio(1200mg) y de vitamina D (800 UI), son insuficientes para revertir el déficit de esta vitamina.

Resulta importante destacar para futuros estudios la relación observada entre los niveles de ácido fólico y la situación ósea, al coincidir el lugar de absorción intestinal del mismo con el de afectación de la enfermedad celíaca, parece que esta relación podría tener relevancia en el hueso. Futuras investigaciones podrían esclarecer el efecto de una suplementación de esta vitamina en los pacientes con osteoporosis. Existe un déficit de vitamina D prácticamente universal en esta población (95%), y la suplementación diaria con las dosis habituales de calcio(1200mg) y de vitamina D (800 UI), son insuficientes para revertir el déficit de esta vitamina.

Igualmente los estudios desarrollados para otras enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad crónica intestinal y la afectación sobre el sistema RANKL, deberían ser desarrollados en futuras investigaciones en la enfermedad celíaca para poder esclarecer si hay alguna relación.

# CONCLUSIONES

Mediante este estudio hemos dado respuesta a las cuestiones que se habían planteado entre los objetivos del estudio:

**1. Estimar la prevalencia de OS y OT mediante densitometría ósea radiológica de doble energía axial o DEXA y los marcadores de formación (fosfatasa alcalina ósea sérica) y de resorción ósea (Telopéptido N-amino terminal urinario) en pacientes celíacos adultos en el momento del diagnóstico.**

1.1. Los pacientes celíacos presentaron una mayor frecuencia de OS y/o OT que la población general.

1.2. Aquellos pacientes con atrofia vellositaria también presentaron mayores niveles en los marcadores séricos de recambio óseo y menor calciuria.

**2. Identificar los posibles factores de riesgo de origen nutricional y/o endocrinológicos asociados a la pérdida de masa ósea: déficit de vitamina D, parámetros nutricionales (proteínas, vitamina A, hierro, vitamina B12, ácido fólico, cobre), S-DHEA, IGF-1, PTH, y PCR como marcador de inflamación.**

2.1. Los pacientes con atrofia vellositaria duodenal al diagnóstico (estadio III de la clasificación de Marsh) presentaron mayores tasas de OS y OT que aquellos pacientes sin atrofia vellositaria duodenal (estadios I y II de Marsh).

2.2. No observamos diferencias en los niveles hormonales de TSH, IGF1 y SDHEA, ni en los niveles de PCR entre los pacientes con OT/OS y aquellos con una DMO normal.

2.3. Los niveles de vitamina D, PTH o calcio sérico no se asociaron a mayor riesgo de OT/OS.

2.4. Los pacientes con osteoporosis presentaron un peor estado nutricional y niveles séricos más bajos de prealbúmina, hemoglobina, ferritina y de ácido fólico, que aquellos con osteopenia o DMO normal.

2.5. Los pacientes con atrofia duodenal presentaron menor IMC, y menores niveles de prealbúmina, colesterol total y de ácido fólico.

2.6. El hábito de fumar condicionó mayor riesgo de baja masa ósea.

2.7. No observamos diferencias entre los pacientes con normal DMO y aquellos con OS/OT en los niveles séricos de vitamina A, vitamina D, vitamina B12, cobre, albúmina, colesterol, calcio, fósforo, magnesio y transferrina.

**3. Analizar los cambios producidos en las mediciones antropométricas (talla, peso, IMC) y en los datos analíticos nutricionales y endocrinológicos después de 6 y 12 meses de dieta exenta de gluten.**

3.1. Tras 6 y 12 meses con DSG no se produjeron cambios significativos en el peso de manera global, sin embargo se observó una regresión a la media de aquellos pacientes con obesidad y con bajo peso.

3.2. El tiempo de DSG necesario para la normalización de los parámetros analizados fue variable para cada uno de ellos; así, a los 6 meses de DSG se observó una mejoría de los niveles de ácido fólico y de transaminasas séricas. Sin embargo se precisaron 12 meses de DSG para objetivar un aumento de los niveles de prealbúmina.

3.3. Los pacientes con déficits nutricionales al diagnóstico no corrigieron estos déficits al cabo de un año, a pesar de una DSG adecuada.

3.4. La DSG con los productos aptos para celíacos comercializados en España produjo un descenso significativo en los niveles séricos de vitamina A.

3.5. La suplementación con vitamina D con dosis de 800 UI diarias junto con la DSG, mejoró, pero no consiguió normalizar, los niveles de vitamina D.

**4. Evaluar las variaciones en la DMO, el nivel de marcadores de formación (fosfatasa alcalina ósea sérica) y de resorción ósea (Telopéptido N-amino terminal urinario).**

4.1. No existieron cambios entre la situación ósea al diagnóstico de la EC y tras establecer la DSG durante un año junto con la suplementación estándar de calcio y vitamina D.

4.2. Tras 12 meses de DSG se produjo un aumento en los niveles de fosfatasa alcalina ósea sérica y no se produjeron variaciones en los niveles de telopéptido N-amino terminal urinario.

4.2. Tras la DSG y la suplementación con 1200mg de calcio elemento se consiguieron mejorías no significativas de la calciuria.

**5. Estimar el riesgo de fractura al inicio y tras 12 meses desde la introducción de una dieta exenta de gluten, mediante el método FRAX avalado por la OMS.**

5.1. El riesgo de fractura de cadera o fractura mayor principal fue moderado en los pacientes celíacos al diagnóstico y no se modificó tras un año de DSG y suplementación con calcio y vitamina D.

5.2. Los pacientes con un mayor grado de lesión duodenal al diagnóstico presentan 2,5 veces mayor riesgo de fractura de cadera estimado por FRAX® y 1,5 veces mayor para fractura mayor principal, que la población de referencia.

5.2. Los pacientes fumadores presentaron peor DMO y mayor riesgo estimado mediante herramienta FRAX® que los no fumadores.

# RESUMEN

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno autoinmune que afecta a individuos genéticamente predispuestos, desencadenado y mantenido por una intolerancia permanente al gluten. Constituye un proceso inflamatorio cónico que altera a la mucosa y submucosa del intestino delgado de manera primaria, pero no exclusiva.

La EC afecta al 1-2% de la población, con una prevalencia similar en diferentes zonas geográficas del mundo, y siendo en adultos dónde se producen la mayoría de los nuevos diagnósticos en la actualidad. A pesar de la necesidad de un diagnóstico temprano para poder instaurar lo más precoz posible la DSG y evitar complicaciones, a día de hoy sigue pasando mucho tiempo entre los primeros síntomas y el diagnóstico.

En este trabajo hemos analizado todos los pacientes adultos diagnosticados consecutivamente de EC en un periodo de 30 meses, en el área de referencia del Hospital General de Tomelloso, que tiene una población asignada de 67360 habitantes. Hemos descrito sus características basales, demostrando el diagnóstico tardío que se produce en estos pacientes, 10 años de media tras el inicio de los síntomas, y su situación nutricional inicial, así como su evolución.

Para el diagnóstico se tomaron biopsias intestinales, al menos 6 de segunda y tercera porción duodenal, que fueron analizadas por anatomopatólogos expertos. En los casos con Marsh I, y en ausencia de otras causas de duodenitis linfocítica, estas se repitieron tras 6 meses de dieta sin gluten (DSG) para confirmar su diagnóstico y diferenciar una posible sensibilidad al gluten. Se tuvieron en cuenta la presencia de síntomas compatibles y su resolución tras 6 meses de DSG, así como los niveles de anticuerpos antitransglutaminasa y la presencia de haplotipo HLA asociado a EC. En nuestra muestra en 2 de cada 3 pacientes los anticuerpos antitransglutaminasa fueron negativos, un 90% presentaban un haplotipo HLA DQ2 y el resto HLA DQ8.

La EC se manifiesta con síntomas locales derivados de esta dificultad en la absorción de macro y micronutrientes, pero además con un gran número de manifestaciones sistémicas, siendo estas últimas las más frecuentes en los adultos, como se ha podido confirmar en nuestro estudio, dónde la mayoría no tenía síntomas digestivos y sólo un 15% tenía diarrea.

Las consecuencias nutricionales de la propia EC al diagnóstico son muy dispares en la literatura, y consideramos que nuestro estudio aporta cierta luz al respecto. La baja proporción de pacientes con déficits nutricionales en nuestra serie respecto a la clásicamente establecida



podría deberse a la alta frecuencia de estadíos I y II de Marsh (sin atrofia vellositaria), siendo en nuestro estudio 2 de cada 3. En nuestra población existía con relativa frecuencia ferropenia (1 de cada 4), e hipovitaminosis D (95%). Para la vitamina D existen varios factores que pueden condicionar esta “pandemia” de déficit, como son el déficit poblacional existente y una relativa intolerancia a la lactosa que no ha sido analizada.

Se desconoce el tiempo necesario para recuperar la anatomía intestinal, para algunos se establece en 6 meses y otros autores establecen los 2 años en algunas ocasiones. En nuestra muestra hemos podido observar como ciertos parámetros, como el ácido fólico, mejoraban significativamente a los 6 meses y como otros, como prealbúmina, precisaban un año. No disponemos de otras endoscopias en todos los casos para poder definir el tiempo mínimo preciso al respecto.

El tratamiento para la EC, consiste en una DSG de por vida, de este modo se resuelve la anatomía intestinal y se corrigen los déficits nutricionales. Sin embargo el mantenimiento de esta dieta resulta costoso y socialmente difícil de cumplir. De hecho, 2 pacientes (5%) de nuestra muestra reconoció haberla abandonado; este porcentaje debe ser tomado con cautela al poder no ser representativo de la población general, ya que al seguir un estudio con visitas y analíticas periódicas, y por otro lado el estar plenamente informados de las consecuencias óseas de la misma, pudo condicionar una menor tasa de abandono.

La DSG es a menudo deficitaria en ciertos nutrientes, con suplementación escasa, uno de los datos que hemos observados en este estudio es el descenso de los niveles de vitamina A, vitamina liposoluble que debería haber mejorado o mantenido sus niveles tras resolverse la lesión intestinal.

Entre estas manifestaciones de la EC en el adulto se encuentra la osteoporosis y su consecuencia como es la fractura ósea, conocida esta relación desde las primeras descripciones, queda fuera de toda duda su relación, afectando tanto al niño interfiriendo en la formación de sus huesos como al adulto provocando descensos de masa ósea y fracturas. Sin embargo las cifras en la literatura de prevalencia de OS y del riesgo de fractura son muy discordantes, posiblemente por las propias características diferenciales de la población estudiada, al no incluir en multitud de ocasiones a los pacientes sin atrofia vellositaria (Marsh I y II).

Para estudiar la situación ósea en nuestro estudio se realizó una densitometría mediante DEXA a todos los pacientes y un estudio analítico con parámetros nutricionales,

hormonales y marcadores de formación y resorción ósea. Una vez realizada la DEXA se calculó el riesgo de fractura ósea según el método recomendado por la OMS mediante una aplicación informática FRAX desarrollada a tal efecto, en la página web oficial ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)), por dos investigadores separadamente para garantizar los resultados: en caso de discordancias, éstas se resolvieron mediante acuerdo.

Un 45% de los pacientes con EC de nuestra población tenía osteopenia u osteoporosis en alguna de las dos clásicas demarcaciones establecidas (cuello femoral o lumbar), algo que extrapolado a una población femenina joven es cuatro 4 veces mayor de lo esperado.

No hay estudios que analicen el riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX®; en nuestro estudio se hizo introduciendo el dato de DMO, y observamos un riesgo moderado, que al igual que para la OS/OT es mayor en aquellos pacientes con atrofia duodenal (Marsh III). El tabaquismo como para cualquier otra osteoporosis condiciona un mayor riesgo de baja masa ósea y de riesgo de fractura.

El mecanismo por el cuál la EC produce alteración en la mineralización ósea se desconoce, en el pasado partiendo de la premisa de ser una enfermedad malabsortiva se extrajeron conclusiones que lo relacionaban con una baja absorción de calcio y de vitamina D, sin embargo esas hipótesis no han sido confirmadas. En nuestro estudio demostramos como independientemente de la DMO, los pacientes celíacos tienen niveles de vitamina D, PTH y de calcemia similares.

Por otro lado encontramos relación entre menores niveles de ácido fólico y de ferritina (en este segundo casos comparando OS frente a OT y normal), y peor situación ósea. Ambos se absorben en la misma zona dónde la enfermedad celíaca tiene su mayor grado de afectación, por lo que podría haber una relación con la OS/OT, y ser incluso causantes parcial o totalmente de la OS/OT en la EC.

Los niveles hormonales, de TSH, SDHEA e IGF1 fueron similares en estos grupos de pacientes, por lo que no parecen jugar un papel importante en la osteoporosis en la EC. Por último el hábito de fumar se asoció a peor estado de mineralización ósea y mayor riesgo de fractura como ya se ha establecido para otras poblaciones.

Se estudiaron a los pacientes al año de tratamiento con la DSG, además los pacientes que al inicio presentaban osteopenia u osteoporosis en alguna demarcación o bien déficit de

vitamina D (niveles de 25-OH vitamina D<sub>3</sub> <40 ng/mL), comenzaron tratamiento con calcio (1200mg/día) y vitamina D (800 UI/día). Al existir una hipovitaminosis D en el 94,5%, la práctica totalidad de la población inició tratamiento con el fármaco.

Para el análisis final no se tuvieron en cuenta a 5 pacientes: uno por abandono del seguimiento, 2 por abandonar la DSG tras los 6 meses, una por embarazo (no llevándose a cabo la última densitometría) y una última paciente que inició tratamiento con bifosfonatos a los 6 meses al presentar osteoporosis y mantener niveles alterados de marcadores de formación/resorción óseos, siguiendo el protocolo de estudio.

Tras un año de DSG y suplementación con calcio y vitamina D a dosis estándar para osteoporosis no se observaron cambios significativos en la mineralización ósea ni en el nivel de telopéptido N-amino terminal, sí aumentaron de manera significativa los niveles fosfatasa alcalina ósea, y por último hubo una mejoría no significativa de la excrección urinaria de calcio.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Niño-García P, de Francisco-Garon R, Riestra-Menéndez S. Enfermedad Celiaca en el 2009. RADP Online. 2009;32:339-357.
2. Lucendo AJ, Garcia-Manzanares A, Arias A, Fuentes D, Alvarez N, Perez I, Guagnozzi D, Rodrigo L. Coeliac Disease in the 21st Century: No Longer "Kids' Stuff". Gastroenterology Research. 2011;4:268-276.
3. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. Ann Intern Med. 2005;142:289-298.
4. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:515-518.
5. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40:1-19.
6. Garcia-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. Nutr Clin Pract. 2011;26:163-173.
7. Logan RF, Tucker G, Rifkind EA, Heading RC, Ferguson A. Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. Br Med J. (Clin Res Ed) 1983;286:95-97.
8. Lucendo Villarin AJ, Martin Plaza J, Comas Redondo C. Enfermedad celíaca en adultos: Un espectro clínico diferente. An Med Interna. (Madrid) 2006;23:195-196.
9. Goddard CJ, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? Postgrad Med J. 2006;82:705-712.
10. Sundar N, Crimmins R, Swift G. Clinical presentation and incidence of complications in patients with coeliac disease diagnosed by relative screening. Postgrad Med J. 2007;83:273-276.
11. Gee SJ. On the celiac affection. St Bartholomew's Hospital Reports. 1888;24:17-20.
12. Haas SV. The value of the banana in the treatment of celiac disease. Am J Dis Child. 1924;28:421-437.
13. Dicke WKWHA. Coeliac disease. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. Acta Paediatr. 1953;42:1-34.
14. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med. 2007;357:1731-1743.

15. Schapira M, Maisin JM, Ghilain JM, De MS, Deltenre P, Henrion J. Epidemiology of coeliac disease. *Acta Gastroenterol Belg*. 2003;66:234-236.
16. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2153-2159.
17. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Ocio G. Prevalence of Coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:398-402.
18. Garcia Novo MD, Garfia C, Acuna Quiros MD, Asensio J, Zancada G, Barrio GS, Manzanares J, Solis Herruzo JA. [Prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors in the autonomous community of Madrid]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99:337-342.
19. Castano L, Blarduni E, Ortiz L, Nunez J, Bilbao JR, Rica I, Martul P, Vitoria JC. Prospective population screening for celiac disease: high prevalence in the first 3 years of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:80-84.
20. Catassi C, Cobellis G. Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. *Dig Liver Dis*. 2007;39:908-910.
21. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El AR, Frijia M, Bearzi I, Vizzoni L. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet*. 1999;354:647-648.
22. Catassi C. The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2005;35:37-55.
23. Fernandez A, Gonzalez L, de la Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:466-471.
24. Gasbarrini G, Ciccocioppo R, De V, I, Corazza GR. Coeliac Disease in the Elderly. A multicentre Italian study. *Gerontology*. 2001;47:306-310.
25. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consensus State Sci Statements. 2004;21:1-23.
26. Zipser RD, Farid M, Baisch D, Patel B, Patel D. Physician awareness of celiac disease: a need for further education. *J Gen Intern Med*. 2005;20:644-646.
27. Jorda F. [Celiac disease]. *Med Clin (Barc)* 2006;126:137-142.
28. Torres MI, Lopez Casado MA, Rios A. New aspects in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:1156-1161.
29. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163:286-292.

30. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV, Giorgi PL. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*. 1994;343:200-203.
31. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:S57-S67.
32. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Banares F, Farre C, Salas A, Alsina M, Vilar P, Abad-Lacruz A, Forne M, Marine M, Santaolalla R, Espinos JC, Viver JM. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 2006;55:1739-1745.
33. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6585-6593.
34. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120:636-651.
35. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1994;131:541-545.
36. Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, Zinsmeister AR, Dierkhising RA, Lahr BD, Dyck PJ, Kyle RA, El-Youssef M, Burgart LJ, Van Dyke CT, Brogan DL, Melton LJ, III. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1429-1434.
37. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjorn C, Hansen LP, Nielsen C, Fenger C, Lillevang ST, Husby S. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care*. 2006;29:2452-2456.
38. Arranz E, Garrote JA. Enfermedad celiaca: Introduccion al conocimiento actual de la enfermedad celiaca. Ergon, 2009.
39. Troncone R, Franzese A, Mazzarella G, Paparo F, Auricchio R, Coto I, Mayer M, Greco L. Gluten sensitivity in a subset of children with insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:590-595.
40. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999;117:297-303.
41. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut*. 1994;35:844-846.
42. Polanco I. Diagnostico precoz de la enfermedad celiaca. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.

43. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005;128:S47-S51.
44. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, Linares A, Veronesi L, Fuentes D, Zauli D, Bianchi FB. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2609-2613.
45. Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, Zocco MA, Nista EC, Cammarota G, De LA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion*. 2005;71:106-110.
46. Bode S, Gudmand-Hoyer E. Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23:484-488.
47. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens*. 2003;61:105-117.
48. Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: Genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol*. 2005;14:175-182.
49. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med*. 1989;169:345-350.
50. Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, D'Alfonso S, Giordano M, Sferlazzas C, Magazzu G, Momigliano-Richiardi P, Greco L, Stazi MA. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*. 2006;55:803-808.
51. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med*. 2011;269:582-590.
52. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137:1912-1933.
53. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, Bardella MT, Barisani D, McManus R, van Heel DA, Wijmenga C. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137:834-40, 840.
54. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64:469-477.
55. Harmon GS, Lebeck LK, Weidner N. Gluten-dependent enteropathy and atypical human leukocyte antigen alleles. *Hum Pathol*. 2011;42:1112-1116.
56. Lopez-Vazquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousoño C, Garcia-Fernandez S, Martinez-Borra J, Gonzalez S, Lopez-Larrea C. MHC class I chain



- related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1\*0501/DQB1\*0201. *Gut*. 2002;50:336-340.
57. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet*. 2000;356:1494-1495.
58. Troncone R, Auricchio S. Rotavirus and celiac disease: clues to the pathogenesis and perspectives on prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:527-528.
59. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, Beri R, Dolcino M, Valletta E, Corrocher R, Puccetti A. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med*. 2006;3:e358.
60. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:914-921.
61. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, Emery LM, Sokol RJ, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005;293:2343-2351.
62. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, Kazlow PG, Green PH. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr*. 2005;44:249-258.
63. Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet*. 1997;349:1755-1759.
64. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:647-655.
65. Buri C, Burri P, Bahler P, Straumann A, Muller-Schenker B, Birrer S, Mueller C. Cytotoxic T cells are preferentially activated in the duodenal epithelium from patients with florid coeliac disease. *J Pathol*. 2005;206:178-185.
66. Polanco I. Estado actual del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el niño y adolescente. *Evid Pediatr*. 2011;7:52.
67. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut*. 1993;34:150-151.
68. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, Maglio M, Borrelli M, Coruzzo A, Paparo F, Boffardi M, Esposito A, D'Adamo G, Malamisura B, Greco L, Troncone R. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:320-325.
69. Al-Toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. Update on the management of refractory coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16:57-63.

70. Al-Toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis*. 2007;25:230-236.
71. Freeman HJ. Refractory celiac disease and sprue-like intestinal disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:828-830.
72. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De RM, Stefanile R, Mazzarella G, Tolone C, Russo MI, Esposito P, Ferraraccio F, Carteni M, Riegler G, de ML, Fasano A. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med*. 2011;9:23.
73. Savilahti E, Viander M, Perkkio M, Vainio E, Kalimo K, Reunala T. IgA anti gliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet*. 1983;1:320-322.
74. Ferfoglia G, Pulitano R, Sategna-Guidetti C. Do dietary antibodies still play a role in the diagnosis and follow-up of coeliac disease? A comparison among different serological tests. *Panminerva Med*. 1995;37:55-59.
75. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol*. 2011;30:185-196.
76. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:219-221.
77. Santaolalla R, Fernandez-Banares F, Rodriguez R, Alsina M, Rosinach M, Marine M, Farre C, Salas A, Forne M, Loras C, Espinos J, Viver JM, Esteve M. Diagnostic value of duodenal antitissue transglutaminase antibodies in gluten-sensitive enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:820-829.
78. Symposium Gastroenterology: New Diagnostic criteria for Coeliac disease. The ESPGHAN Working Group For CD diagnosis. 43 rd Annual Meeting of ESPGHAN. 2010.
79. Mubarak A, Wolters VM, Gerritsen SA, Gmelig-Meyling FH, Ten Kate FJ, Houwen RH. A biopsy is not always necessary to diagnose celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:554-557.
80. Bonamico M, Nenna R, Montuori M, Luparia RP, Turchetti A, Mennini M, Lucantoni F, Masotti D, Magliocca FM, Culasso F, Tiberti C. First salivary screening of celiac disease by detection of anti-transglutaminase autoantibody radioimmunoassay in 5000 Italian primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:17-20.
81. Cuestas Montañes E, Ortega Paez E. La enfermedad celíaca se podría detectar con una determinación de anticuerpos antitransglutaminasa en la saliva. *Evid Pediatr*. 2011;7:56.
82. European Society for Paediatric Gastroenterology. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatrica*. 1970;59:461-464.

83. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-911.
84. Spada C, Riccioni ME, Urgesi R, Costamagna G. Capsule endoscopy in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4146-4151.
85. Muhammad A, Pitchumoni CS. Newly detected celiac disease by wireless capsule endoscopy in older adults with iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:980-983.
86. Ersoy O, Akin E, Ugras S, Buyukasik S, Selvi E, Guney G. Capsule endoscopy findings in celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2009;54:825-829.
87. Niemenmaa H, Makela T, Jussila A, Krekela I, Voutilainen M, Bjorknas H, Hirvioja A, Kaukinen K, Collin P. The diagnostic value of video capsule endoscopy. *Eur J Intern Med*. 2010;21:383-385.
88. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102:330-354.
89. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-1194.
90. Drut R, Rua EC. The histopathology of pediatric celiac disease: order must prevail out of chaos. *Int J Surg Pathol*. 2001;9:261-264.
91. Ferguson A, Blackwell JN, Barnetson RS. Effects of additional dietary gluten on the small-intestinal mucosa of volunteers and of patients with dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:543-549.
92. Vande Voort JL, Murray JA, Lahr BD, Van Dyke CT, Kroning CM, Moore SB, Wu TT. Lymphocytic duodenosis and the spectrum of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:142-148.
93. Goldstein NS, Underhill J. Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:63-71.
94. Polanco I, Roman E. Marcadores serologicos en la enfermedad celiaca. *Anales de Pediatria Continuada*. 2006;4:176-179.
95. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:S38-S46.
96. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1981-2002.

97. Arranz E, Garrote JA. HLA en la enfermedad celiaca. *Anales de Pediatría Continuada*. 2004;2:163-166.
98. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*. 2006;119:355-14.
99. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:354-365.
100. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:745-750.
101. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346:180-188.
102. Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology*. 2005;128:S52-S56.
103. Hoffman RJ, Dhaliwal G, Gilden DJ, Saint S. Clinical problem-solving. Special cure. *N Engl J Med*. 2004;351:1997-2002.
104. Nousia-Arvanitakis S, Karagiozoglou-Lamboudes T, Aggouridaki C, Malaka-Lambrellis E, Galli-Tsinopoulou A, Xeferi M. Influence of jejunal morphology changes on exocrine pancreatic function in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29:81-85.
105. Walkowiak J, Herzig KH. Fecal elastase-1 is decreased in villous atrophy regardless of the underlying disease. *Eur J Clin Invest*. 2001;31:425-430.
106. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, Edwards SJ, McAlindon ME, Lobo AJ, Donnelly MT, Morley S, Sanders DS. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:265-271.
107. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109:412-421.
108. Bode S, Gudmand-Hoyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac patients. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:54-60.
109. Tikkakoski S, Savilahti E, Kolho KL. Undiagnosed coeliac disease and nutritional deficiencies in adults screened in primary health care. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:60-65.
110. Qiu A, Jansen M, Sakaris A, Min SH, Chattopadhyay S, Tsai E, Sandoval C, Zhao R, Akabas MH, Goldman ID. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*. 2006;127:917-928.
111. Alvarez-Hernandez J, Garcia-Manzanares A. Dieta controlada en hierro. *Nutricion y Dietetica clinica*. Masson, 2008:418-427.

112. Dietitians of Canada. Celiac Disease Practice Question: Does having celiac disease increase the risk of iron deficiency? If so, should people with iron deficiency be screened for celiac disease and viceversa? 2006. Disponible en : [http://www.celiacguide.org/articles/Nutrition\\_Complications\\_CCA.pdf](http://www.celiacguide.org/articles/Nutrition_Complications_CCA.pdf) (consultado en julio 2012).
113. Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:756-760.
114. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren R, Molloy M, Case S, Burrows V, Switzer C. The Canadian Celiac Health Survey. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1087-1095.
115. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol*. 2004;111:211-214.
116. Kapur G, Patwari AK, Narayan S, Anand VK. Iron supplementation in children with celiac disease. *Indian J Pediatr*. 2003;70:955-958.
117. Tursi A, Brandimarte G. The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:13-17.
118. Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A, Iannoni C, Monarca B, Delle FG. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:132-137.
119. Pagano AE. Whole Grains and the Gluten-Free Diet. *Practical Gastroenterology*. 2006;29:66-78.
120. Thompson T. Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten-free diet: is there cause for concern? *J Am Diet Assoc*. 1999;99:858-862.
121. Armstrong MJ, Hegade VS, Robins G. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28:104-112.
122. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1042-1066.
123. Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int J Paediatr Dent*. 2007;17:163-168.
124. Ortega PE, Junco LP, Baca GP, Maldonado LJ, Llodra Calvo JC. Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:74-78.
125. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2006;12:1-21.

126. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *N Engl J Med*. 2006;355:165-172.
127. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr*. 2008;55:349-365.
128. Introduction: The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S1-S2.
129. Collin P, Maki M. Associated disorders in coeliac disease: clinical aspects. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29:769-775.
130. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De FL, Camera A, Pelli A, Brossa C. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:751-757.
131. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, Garcia-Tornel S. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:3176-3181.
132. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Fare M, Fracanzani AL, Fargion S. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2004;36:333-336.
133. Corazza GR, Di SM, Maurino E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:453-465.
134. Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:857-864.
135. Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, Mautalen C, Pedreira S, Boerr L, Bai JC. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:2130-2134.
136. Fisher AA, Davis MW, Budge MM. Should we screen adults with osteoporotic fractures for coeliac disease? *Gut*. 2004;53:154-155.
137. Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:477-481.
138. Aguiar FM, Melo SB, Galvao LC, Rosa-e-Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA. Serological testing for celiac disease in women with endometriosis. A pilot study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009;36:23-25.
139. Jackson JE, Rosen M, McLean T, Moro J, Croughan M, Cedars MI. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2008;89:1002-1004.

140. Sanders DS. Coeliac disease and subfertility: association is often neglected. *BMJ*. 2003;327:1226-1227.
141. Foschi F, Diani F, Zardini E, Zanoni G, Caramaschi P. [Celiac disease and spontaneous abortion]. *Minerva Ginecol*. 2002;54:151-159.
142. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51:3-7.
143. Wolf H, Ilse A, van Pampus MG, Sahebdién S, Pena S, Von Blomberg ME. Celiac serology in women with severe pre-eclampsia or delivery of a small for gestational age neonate. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;103:175-177.
144. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96:146-149.
145. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolorato G, Padalino C, Candelli M, De Leo ME, Santarelli L, Giacobuzzo M, Gasbarrini A, Pola P, Gasbarrini A. Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:625-629.
146. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128:S92-S97.
147. Verd S, Amat JN. Febrile seizures and celiac disease. *J Pediatr*. 2008;153:298-299.
148. Midha V, Jain NP, Sood A, Bansal R, Puri S, Kumar V. Landry-Guillain-Barre syndrome as presentation of celiac disease. *Indian J Gastroenterol*. 2007;26:42-43.
149. Rodrigo L, Hernandez-Lahoz C, Fuentes D, Alvarez N, Lopez-Vazquez A, Gonzalez S. Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2011;11:31.
150. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Vonghia L, Cardone S, Leso V, Cossari A, Capristo E, Gasbarrini G. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1063-1069.
151. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:669-673.
152. Abdulkarim AS, Murray JA. Celiac Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2002;5:27-38.
153. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Lundin KE. Gluten-free diet--what is toxic? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:359-371.

154. Roos S, Karner A, Hallert C. Psychological well-being of adult coeliac patients treated for 10 years. *Dig Liver Dis.* 2006;38:177-180.
155. Zarkadas M, Cranney A, Case S, Molloy M, Switzer C, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren RE, Burrows V. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet.* 2006;19:41-49.
156. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, Molloy M, Warren RE, Burrows V, Butzner JD. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics.* 2005;116:e754-e759.
157. BOE. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1334/1999, de 31 de Julio. Norma general de etiquetado, presentación y publicidad de productos alimenticios [Internet]. Agosto 1999 [Acceso 10 de Octubre de 2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/1999-08-24/pdfs/A31410-31418.pdf>. 1999.
158. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA, Kosma VM, Jarvinen RM, Uusitupa MI, Julkunen RJ. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med.* 1995;333:1033-1037.
159. BOE. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2220/2004, de 26 de Noviembre. Modificaciones a la norma general de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios [Internet]. Diciembre 2004 [Acceso 14 de Octubre de 2011]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004-11-27/pdfs/A39355-39357.pdf>. 2004.
160. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology.* 2005;128:S128-S134.
161. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, Neugut AI. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:126-131.
162. Ferrara P, Cicala M, Tiberi E, Spadaccio C, Marcella L, Gatto A, Calzolari P, Castellucci G. High fat consumption in children with celiac disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2009;72:296-300.
163. Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, Mazure R, Pedreira S, Vazquez H, Smecuol E, Siccardi A, Cataldi M, Niveloni S, Boerr LA, Maurino E. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:157-164.
164. Hallert C, Grant C, Grehn S, Granno C, Hulten S, Midhagen G, Strom M, Svensson H, Valdimarsson T. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1333-1339.
165. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:93-103.



166. Grefte JM, Bouman JG, Grond J, Jansen W, Kleibeuker JH. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol*. 1988;41:886-891.
167. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med*. 2011;269:604-613.
168. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94:646-650.
169. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006;38:S4-S9.
170. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367:2010-2018.
171. Kass-Wolff JH. Calcium in women: healthy bones and much more. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2004;33:21-33.
172. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Jarvinen M. Hip fractures in Finland between 1970 and 1997 and predictions for the future. *Lancet*. 1999;353:802-805.
173. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int*. 1997;7:407-413.
174. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17:1-45.
175. International Osteoporosis Foundation. Facts and statistics about osteoporosis and its impact. Disponible en <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html>. Fecha de acceso 20 de septiembre de 2011. 2011.
176. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
177. Writing Group of the Bone and Tooth Society of Great Britain and the Royal College of Physicians. Osteoporosis. Clinical guidelines for prevention and treatment. Update on pharmacological interventions and an algorithm for management. London; RCP, 2000. [[www.rcplondon.ac.uk/pubs/wp/wp\\_osteo\\_update.htm](http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/wp/wp_osteo_update.htm)]. 2000.
178. National Osteoporosis Foundation. Fast facts on osteoporosis. Available at: <http://www.nof.org/osteoporosis/diseasefacts.htm#prevalence>. 2011.
179. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int*. 2005;16:229-238.
180. Johnston CC, Jr., Slemenda CW, Melton LJ, III. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med*. 1991;324:1105-1109.

181. Gomez CDJBNMLAAFJLCJB. Diagnóstico densitométrico de Osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Oseas*. 1995;4:18.
182. Torrijos-Eslava A. Osteoporosis: definición, etiopatogenia, epidemiología y clasificación. Osteoporosis secundaria. Manual Ser de Las Enfermedades Reumaticas. Medica Panamericana, 2004:391-394.
183. Klaushofer KKGFIUAKK. Spinal and femoral density using dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) in normal austrian women. In: Chistiansen COK, ed. Osteoporosis. Copenhagen: 1990:872-875.
184. Arrigada MARNMPPEA. Bone mineral density in a normal chilean female population. In: Chistiansen COK, ed. Osteoporosis. Copenhagen: 1990:594-595.
185. Muñoz-Torres M, Alonso G, Mezquita Raya P. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Endocrinol Nutr*. 2003;50:1-7.
186. Cooper C, Campion G, Melton LJ, III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992;2:285-289.
187. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:115-34, vii.
188. Heaney RP. Vitamin D, nutritional deficiency, and the medical paradigm. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5107-5108.
189. Guideline Development Group for the Royal College of Physicians. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Clinical Guidelines for prevention and treatment. London: Royal College of Physicians; 2002. Disponible en: [www.rcplondon.ac.uk](http://www.rcplondon.ac.uk). 2002.
190. Reyes GR, Jodar GE, Garcia MA, Romero MM, Gomez Saez JM, Luque F, I, Varsavsky M, Guadalix IS, Cano R, I, Ballesteros Pomar MD, Vidal CA, Rozas MP, Cortes BM, Fernandez GD, Calleja CA, Palma MM, Martinez Diaz-Guerra G, Jimenez Moleon JJ, Munoz TM. [Clinical practice guidelines for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions]. *Endocrinol Nutr* 2012;59:174-196.
191. Jodar E, Muñoz-Torres M. Osteoporosis: informe del Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral Óseo de la SEEN. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:53-61.
192. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis. *Thyroid*. 2003;13:585-593.
193. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid*. 2002;12:411-419.
194. Ben-Shlomo A, Hagag P, Evans S, Weiss M. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. *Maturitas*. 2001;39:19-27.

195. Lopez-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jimenez F, Pardo MD, Gonzalez AG, Luna JD, Requena ME, Diosdado MA. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2001;7:346-351.
196. Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano Pardo MD, Garcia-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11:455-459.
197. Colao A, Di SC, Pivonello R, Loche S, Aimaretti G, Cerbone G, Faggiano A, Corneli G, Ghigo E, Lombardi G. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1919-1924.
198. Kemppainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, Julkunen R, Jurvelin J, Alhava E, Uusitupa M. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone.* 1999;24:249-255.
199. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:385-397.
200. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285:320-323.
201. de la Higuera Lopez-Frias, Fernandez GD, Munoz-Torres M. [Bone densitometry: clinical applications and scientific evidence]. *Rev Clin Esp.* 2004;204:480-482.
202. Muñoz-Torres M, De La Higuera M, Fernandez-Garcia D, Alonso G, Reyes R. Densitometría osea: indicaciones e interpretacion. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:224-227.
203. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1689S-1696S.
204. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89:552-572.
205. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, Escobar-Jimenez F. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1408-1415.
206. Muñoz-Torres M, Mezquita-Raya P, Lopez-Rodriguez F. Utilidad de los marcadores de remodelado oseo. *Endocrinol Nutr.* 2000;47:267-276.
207. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1531-1538.

208. Romera M, Serra L. Nutrición y osteoporosis. *Nutricion y salud publica: Metodos, bases científicas y aplicaciones*. Masson, 2005:406-416.
209. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006;260:245-254.
210. Schlenker ED. *Nutricion en el envejecimiento*. Mosby/Doyma Libros, 1994.
211. Scharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. *Osteoporos Int*. 1998;8 Suppl 2:S7-12.
212. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327:1637-1642.
213. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition*. 2001;17:880-887.
214. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res*. 2005;20:177-184.
215. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.
216. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3609-3617.
217. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC, Ste-Marie LG. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;65:125-134.
218. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23:508-516.
219. Chesnut CH, III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of

- osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000;109:267-276.
220. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-1441.
221. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-468.
222. European Medicines Agency. CHMP Assesment Report for Prolia. Doc. Ref: EMA/21672/2010. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assesment\\_report/human/001120/WC500093529.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assesment_report/human/001120/WC500093529.pdf). Fecha de acceso 20 de septiembre de 2011. 2011.
223. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San MJ, Bone HG. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-161.
224. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int.* 2008;19:1705-1716.
225. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut.* 2008;57:684-694.
226. Jones RB, Robins GG, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:117-123.
227. Mustalahti K, Collin P, Sievanen H, Salmi J, Maki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet.* 1999;354:744-745.
228. Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C, Bianchi C, Chiumello G. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 1993;57:224-228.
229. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, De FL, Quagliano D, Gasbarrini G. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:153-156.
230. Caraceni MP, Molteni N, Bardella MT, Ortolani S, Nogara A, Bianchi PA. Bone and mineral metabolism in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1988;83:274-277.

231. McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DA. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut*. 1995;36:710-714.
232. Gonzalez D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone*. 1995;16:231-234.
233. Walters JR, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut*. 1995;37:220-224.
234. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2003;125:429-436.
235. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut*. 2000;46 Suppl 1:i1-i8.
236. Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut*. 2003;52:518-522.
237. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1-10.
238. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:273-285.
239. Lewis NR, Scott BB. Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:1065-1070.
240. Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:112-119.
241. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:183-189.
242. Valdimarsson T, Lofman O, Toss G, Strom M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut*. 1996;38:322-327.
243. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:937-939.
244. Corazza GR, Di SA, Cecchetti L, Jorizzo RA, Di SM, Minguzzi L, Brusco G, Bernardi M, Gasbarrini G. Influence of pattern of clinical presentation and of

- gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone*. 1996;18:525-530.
245. Svendsen OL, Hassager C, Skodt V, Christiansen C. Impact of soft tissue on in vivo accuracy of bone mineral measurements in the spine, hip, and forearm: a human cadaver study. *J Bone Miner Res*. 1995;10:868-873.
246. Murray JA, Van DC, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:19-27.
247. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003;124:791-794.
248. Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet*. 2000;355:806.
249. Katz S, Weinerman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol*. (N Y ) 2010;6:506-517.
250. Lindh E, Ljunghall S, Larsson K, Lavo B. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis. *J Intern Med*. 1992;231:403-406.
251. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2005;165:393-399.
252. Drummond FJ, Annis P, O'Sullivan K, Wynne F, Daly M, Shanahan F, Quane KA, Molloy MG. Screening for asymptomatic celiac disease among patients referred for bone densitometry measurement. *Bone*. 2003;33:970-974.
253. O'Leary C, Feighery C, Feighery A, Quane K, Shanahan F, Molloy M, Cronin CC. The prevalence of coeliac disease among female subjects having bone densitometry. *Ir J Med Sci*. 2002;171:145-147.
254. Legroux-Gerot I, Leloire O, Blanckaert F, Tonnel F, Grardel B, Ducrocq JL, Cortet B. Screening for celiac disease in patients with osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2009;76:162-165.
255. Mather KJ, Meddings JB, Beck PL, Scott RB, Hanley DA. Prevalence of IgA-antiendomysial antibody in asymptomatic low bone mineral density. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:120-125.
256. Salvesen HA, Boe J. Osteomalacia in sprue. *Acta Med Scand*. 1953;146:290-299.
257. Jatla M, Zemel BS, Bierly P, Verma R. Bone mineral content deficits of the spine and whole body in children at time of diagnosis with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:175-180.

258. Moreno ML, Crusius JB, Chernavsky A, Sugai E, Sambuelli A, Vazquez H, Maurino E, Pena AS, Bai JC. The IL-1 gene family and bone involvement in celiac disease. *Immunogenetics*. 2005;57:618-620.
259. Colston KW, Mackay AG, Finlayson C, Wu JC, Maxwell JD. Localisation of vitamin D receptor in normal human duodenum and in patients with coeliac disease. *Gut*. 1994;35:1219-1225.
260. Vogelsang H, Suk EK, Janisiw M, Stain C, Mayr WR, Panzer S. Calcaneal ultrasound attenuation and vitamin-D-receptor genotypes in celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:172-176.
261. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:192-199.
262. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:591-595.
263. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294:G208-G216.
264. Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol*. 2008;14:498-505.
265. Ciacci C, Cirillo M, Mellone M, Basile F, Mazzacca G, De Santo NG. Hypocalciuria in overt and subclinical celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1480-1484.
266. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1999;14:652-657.
267. Valdimarsson T, Arnqvist HJ, Toss G, Jarnerot G, Nystrom F, Strom M. Low circulating insulin-like growth factor I in coeliac disease and its relation to bone mineral density. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:904-908.
268. Jameson S. Coeliac disease, insulin-like growth factor, bone mineral density, and zinc. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:894-896.
269. Di SM, Veneto G, Corrao G, Corazza GR. Role of lifestyle factors in the pathogenesis of osteopenia in adult coeliac disease: a multivariate analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:1195-1199.
270. Mautalen C, Gonzalez D, Mazure R, Vazquez H, Lorenzetti MP, Maurino E, Niveloni S, Pedreira S, Smecuol E, Boerr LA, Bai JC. Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism, and body composition in untreated celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:313-318.



271. Di SM, Jorizzo RA, Veneto G, Cecchetti L, Gasbarrini G, Corazza GR. Bone mass and metabolism in dermatitis herpetiformis. *Dig Dis Sci*. 1999;44:2139-2143.
272. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, Collins C, Heaney RP, Zaidi M, Maxwell JD. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int*. 2005;16:56-63.
273. Sategna-Guidetti C, Grosso SB, Grosso S, Mengozzi G, Aimo G, Zaccaria T, Di SM, Isaia GC. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:35-43.
274. Kaukinen K, Peraaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, Karvonen AL, Laasanen T, Sievanen H, Maki M, Collin P. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1237-1245.
275. Garcia-Manzanares A, Alvarez-Hernandez J, Pelaez N. Soporte nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Manual de nutricion y metabolismo*. Editorial Diaz de Santos, S.A., 2006.
276. Miheller P, Muzes G, Racz K, Blazovits A, Lakatos P, Herszenyi L, Tulassay Z. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1379-1384.
277. Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:6156-6165.
278. McCormick RK. Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev*. 2007;12:113-145.
279. Taranta A, Fortunati D, Longo M, Rucci N, Iacomino E, Aliberti F, Facciuto E, Migliaccio S, Bardella MT, Dubini A, Borghi MO, Saraifoger S, Teti A, Bianchi ML. Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with celiac disease. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1112-1121.
280. Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J*. 2001;77:33-36.
281. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R, Smecuol E, Niveloni S, Pedreira S, Sugai E, Maurino E, Gomez JC, Bai JC. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:127-134.
282. Davie MW, Gaywood I, George E, Jones PW, Masud T, Price T, Summers GD. Excess non-spine fractures in women over 50 years with celiac disease: a cross-sectional, questionnaire-based study. *Osteoporos Int*. 2005;16:1150-1155.

283. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40:46-53.
284. Valdimarsson T, Toss G, Lofman O, Strom M. Three years' follow-up of bone density in adult coeliac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:274-280.
285. McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. Effect of a gluten free diet on osteopenia in adults with newly diagnosed coeliac disease. *Gut.* 1996;39:180-184.
286. Molteni N, Bardella MT, Vezzoli G, Pozzoli E, Bianchi P. Intestinal calcium absorption as shown by stable strontium test in celiac disease before and after gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:2025-2028.
287. Ciacci C, Maurelli L, Klain M, Savino G, Salvatore M, Mazzacca G, Cirillo M. Effects of dietary treatment on bone mineral density in adults with celiac disease: factors predicting response. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:992-996.
288. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003;362:383-391.
289. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785-795.
290. Rossini M, Bianchi G, Di MO, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, Adami S. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17:914-921.
291. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010;153:99-111.
292. Leboff MS, Fuleihan GE, Angell JE, Chung S, Curtis K. Dual-energy x-ray absorptiometry of the forearm: reproducibility and correlation with single-photon absorptiometry. *J Bone Miner Res.* 1992;7:841-846.
293. Herrmann M, Kraenzlin M, Pape G, Sand-Hill M, Herrmann W. Relation between homocysteine and biochemical bone turnover markers and bone mineral density in peri- and post-menopausal women. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43:1118-1123.
294. Genaro PS, Martini LA. Vitamin A supplementation and risk of skeletal fracture. *Nutr Rev.* 2004;62:65-67.
295. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA.* 2002;287:47-54.
296. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.

297. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151-1154.
298. Riggs BL, Melton LJ, III, O'Fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone.* 1996;18:197S-201S.
299. McClung MR. Bisphosphonates in osteoporosis: recent clinical experience. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1:225-238.
300. Arboleya LR. Alendronato en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. *Rev Esp Reumatol.* 2001;28:118-123.
301. Martinelli D, Fortunato F, Tafuri S, Germinario CA, Prato R. Reproductive life disorders in Italian celiac women. A case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:89.
302. Garcia-Manzanares A, Lucendo AJ, Gonzalez-Castillo S, Moreno-Fernandez J. Resolution of metabolic syndrome after following a gluten free diet in an adult woman diagnosed with celiac disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2011;2:49-52.
303. Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez AC, Vega E, Bagur A, Mazure R, Maurino E, Bai JC, Mautalen C. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women? *Calcif Tissue Int.* 2002;71:141-144.
304. Laadhar L, Masmoudi S, Bahlous A, Zitouni M, Sahli H, Kallel-Sellami M, Makdoui A, Abdelmoula J, Sellami S, Makni S. Is screening for celiac disease in osteoporotic post-menopausal women necessary? *Joint Bone Spine.* 2007;74:510-511.
305. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med.* 2001;250:361-366.
306. Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in adult women. *Can J Gastroenterol.* 2010;24:103-107.
307. Maki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77:408-412.
308. Llorente-Alonso MJ, Fernandez-Acenero MJ, Sebastian M. Gluten intolerance: sex and age-related features. *Can J Gastroenterol.* 2006;20:719-722.
309. Rosa-Jimenez F, Montijano-Cabrera AM, Puente-Gutierrez JJ, Bernal-Blanco E, Moreno-Izarra J, Delgado-Moreno M. [Referrals to a gastroenterology outpatient clinic: differences according to patients' geographical origin]. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:546-550.

310. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S-1086S.
311. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med.* 2009;122:793-802.
312. Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. *World J Gastroenterol.* 2001;7:741-751.
313. Garcia Luna PP, Lopez GG. [Study on intestinal absorption, metabolism, and adaptation]. *Nutr Hosp.* 2007;22 Suppl 2:5-13.
314. Corazza GR, Di SA, Cecchetti L, Tarozzi C, Corrao G, Bernardi M, Gasbarrini G. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 1995;109:122-128.
315. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:691-696.
316. Karakan T, Ozyemisci-Taskiran O, Gunendi Z, Atalay F, Tuncer C. Prevalence of IgA-antiendomysial antibody in a patient cohort with idiopathic low bone mineral density. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2978-2982.
317. Demerjian-Somogyi N, Palazzo E, Cohen-Solal M. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Joint Bone Spine.* 2005;72:354-356.
318. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res.* 1996;11:707-730.
319. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA, Van Dyke CT, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci.* 2008;53:964-971.
320. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S, Gonzalez D, Diez RA, Vazquez H, Mazure R, Sugai E, Smecuol E, Boerr L, Maurino E, Bai JC. Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1beta, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am J Gastroenterol.* 1998;93:413-418.
321. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969;56:111-128.
322. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses.* 2011;77:1088-1093.
323. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:1082-1088.

324. Bucciarelli P, Martini G, Martinelli I, Ceccarelli E, Gennari L, Bader R, Valenti R, Franci B, Nuti R, Mannucci PM. The relationship between plasma homocysteine levels and bone mineral density in post-menopausal women. *Eur J Intern Med.* 2010;21:301-305.
325. Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, Blom HJ, Boers GH. Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1315:159-162.
326. Khan M, Yamauchi M, Srisawasdi S, Stiner D, Doty S, Paschalis EP, Boskey AL. Homocysteine decreases chondrocyte-mediated matrix mineralization in differentiating chick limb-bud mesenchymal cell micro-mass cultures. *Bone.* 2001;28:387-398.
327. Sakamoto W, Isomura H, Fujie K, Deyama Y, Kato A, Nishihira J, Izumi H. Homocysteine attenuates the expression of osteocalcin but enhances osteopontin in MC3T3-E1 preosteoblastic cells. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1740:12-16.
328. Kim DJ, Koh JM, Lee O, Kim NJ, Lee YS, Kim YS, Park JY, Lee KU, Kim GS. Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells. *Bone.* 2006;39:582-590.
329. Vestergaard P. Bone loss associated with gastrointestinal disease: prevalence and pathogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:851-856.
330. Staun M, Jarnum S. Measurement of the 10,000-molecular weight calcium-binding protein in small-intestinal biopsy specimens from patients with malabsorption syndromes. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23:827-832.
331. Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, van't Hof R, Ralston SH. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *N Engl J Med.* 2009;361:1459-1465.
332. FRAX®. WHO Fracture Risk Assessment Tool. 2012.
333. Sanchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, Matoso D, Vazquez H, Gonzalez A, Mazure R, Maffei E, Ferrari G, Smecuol E, Crivelli A, de Paula JA, Gomez JC, Pedreira S, Maurino E, Bai JC. Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol.* 2011;17:3035-3042.
334. Ribes-Koninckx C, Mearin ML, Korponay-Szabo IR, Shamir R, Husby S, Ventura A, Branski D, Catassi C, Koletzko S, Maki M, Troncone R, Zimmer KP. Coeliac disease diagnosis: ESPGHAN 1990 criteria or need for a change? Results of a questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:15-19.
335. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Maki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-160.

- 336. Compston J. Is fracture risk increased in patients with coeliac disease? *Gut*. 2003;52:459-460.
- 337. Duerksen DR, Ali M, Leslie WD. Dramatic effect of vitamin D supplementation and a gluten-free diet on bone mineral density in a patient with celiac disease. *J Clin Densitom*. 2012;15:120-123.
- 338. Quesada Gomez JM, Blanch RJ, Diaz CM, Diez PA. Calcium citrate and vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Clin Drug Investig*. 2011;31:285-298.
- 339. Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol*. 1997;146:287-293.

# ANEXO I

**Publicaciones del autor y del grupo de investigación relacionados con el tema de la tesis doctoral:**

**ARTÍCULOS:**

1. García-Manzanares Á, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal marsh stage in newly diagnosed adult coeliac patients. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*. Mayo 2012. (In press).
2. AJ. Lucendo, Á García-Manzanares, Á. Arias, D. Fuentes, N. Alvarez, I. Pérez, D. Guagnozzi, L. Rodrigo. Coeliac disease in the 21st century: no longer “kids’ stuff”. *Gastroenterology Research* 2011 ;4(6):268-276.
3. Á García-Manzanares. A Lucendo. S. González-Castillo. J. Moreno-Fernández. Resolution of metabolic syndrome after following a gluten free diet in a adult woman diagnosed with celiac disease. *World journal of gastrointestinal Pathophysiology*. 2011; 2 (3): 49-52.
4. Á. García-Manzanares and A. Lucendo. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutrition in Clinical Practice* 2011; 26(2): 163-173.
5. Á. García-Manzanares, A. Lucendo, Sonia González-Castillo, Jesús Moreno-Fernández, Inés Gómez-García. Síndrome metabólico como forma de presentación de enfermedad celiaca. *Revista Española de Obesidad* 2010; 8 (2): 82-86.



**Comunicaciones a congresos del autor y del grupo de investigación relacionados con el tema de la tesis doctoral:**

**COMUNICACIONES CONGRESOS INTERNACIONALES:**

1. Lucendo AJ, García-Manzanares Á, Tenias JM. Optimizing bone density scans in newly diagnosed adult celiac patients: a prospective study on bone mineral density and related factors. United European Gastroenterology Week 2012. Amsterdam, Octubre de 2012.
2. Lucendo AJ, García-Manzanares Á, Conde García MC, González-Castillo S, Palacio Mures JM, Gómez-García IR, Atanasio Á. Nutritional status and determining factors in adult-onset celiac disease. **Comunicación Oral.** 11<sup>th</sup> European Nutrition Conference. Madrid. Octubre 2011. Publicado en Ann Nutr Metab 2011; 58 (s3): 2.
3. Lucendo AJ, García-Manzanares Á, Tenías-Burillo JM, Angueria T, Moreno-Fernández J, Gómez-Alfonso FJ. Prevalence and etiology of osteoporosis and in adult-onset celiac disease at the moment of diagnosis. 11<sup>th</sup> European Nutrition Conference. Madrid. Octubre 2011. Publicado en Ann Nutr Metab 2011; 58 (s3): 70.
4. Lucendo AJ, García-Manzanares Á, Tenías-Burillo JM, Silva-Fernández J, Guagnozzi D, Gázquez-Aranda M. Does gluten-free diet resolve vitamin and mineral deficiencies associated to onset-celiac disease? Do patients need supplementation?. 11<sup>th</sup> European Nutrition Conference. Madrid. Octubre 2011. Publicado en Ann Nutr Metab 2011; 58 (s3): 67.
5. Rodrigo L, Fuentes D, Álvarez N, Pérez I, García-Manzanares Á, Árias Á, Guagnozzi D, Lucendo AJ. Celiac Disease in the XXI century it's not more a kids' stuff. 11<sup>th</sup> European Nutrition Conference. Madrid. Octubre 2011. Publicado en Ann Nutr Metab 2011; 58 (s3): 98.
6. AJ Lucendo, Á, García-Manzanares, S. González-Castillo, D. Giagnozzi, JM Tenias. Bone mineral density directly correlates with duodenal lesion in adult celiac patients. A prospective study over 25 cases. United European Gastroenterology Week 2010. Barcelona, Octubre de 2010. Publicado en Gut 2010;59(suppl 2): A394.

## COMUNICACIONES CONGRESOS NACIONALES:

1.     Á. García-Manzanares, AJ. Lucendo, JM. Tenias, A. Arias, C. Roman, A.García-Maroto. Evolución de los parámetros nutricionales en una población de celíacos adultos tras el inicio de la dieta sin gluten. III Congreso Nacional de la SEEC. Oviedo. Noviembre 2012.
  
2.     Á. García-Manzanares, AJ. Lucendo, JM. Tenias, A. Arias, C. Roman, T. Angueira. Riesgo de fractura ósea en la enfermedad celíaca del adulto al diagnóstico estimado mediante herramienta FRAX®. III Congreso Nacional de la SEEC. Oviedo. Noviembre 2012.
  
3.     AJ. Lucendo, Á. García-Manzanares, JM. Tenias, A. Arias, C. Roman, S. González. Hipertransaminasemia en una población de celíacos adultos al diagnóstico y evolución tras 6 y 12 meses de dieta sin gluten. III Congreso Nacional de la SEEC. Oviedo. Noviembre 2012.
  
4.     AJ. Lucendo, Á. García-Manzanares, JM. Tenias, C. Roman, A. Arias, IR. Gómez. Asociación entre grado de lesión duodenal y estado nutricional en los pacientes celíacos adultos al diagnóstico. III Congreso Nacional de la SEEC. Oviedo. Noviembre 2012.
  
5.     Á. García-Manzanares, AJ Lucendo, JM. Tenias, C. Roman, A. Arias, J. Moreno. Densidad ósea y relación con el estado nutricional en los celíacos diagnosticados en la edad adulta. III Congreso Nacional de la SEEC. Oviedo. Noviembre 2012.
  
6.     Á. García-Manzanares, AJ. Lucendo, JM. Tenias, MC. Conde, A. Atanasio, J. Silva, A.García-Maroto. Prevalencia de osteoporosis y factores nutricionales asociados en la enfermedad celíaca del adulto al diagnóstico. XXVII Congreso SENPE. Madrid. Mayo 2012.
  
7.     Á. García-Manzanares, AJ. Lucendo, MC. Conde, Á. Atanasio, R. Seisdedos, R. Ruiz, J. Moreno. Implicaciones nutricionales de la enfermedad celíaca del adulto en el momento del diagnóstico. XXVII Congreso SENPE. Madrid. Mayo 2012.
  
8.     A Lucendo, Á. García-Manzanares, S. González-Castillo, D. Guagnozzi, T. Angueira, JM. Tenias-Burillo. La densidad mineral ósea se relaciona con el grado de lesión mucosa duodenal en los pacientes adultos en el momento del diagnóstico: Un estudio prospectivo. 34 Reunión de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo. Octubre 2011. Ciudad-Real.

9. Lucendo AJ, García-Manzanares Á, Arias Á, Guagnozzi D, Rodrigo L. La enfermedad celiaca ya no es una cosa de niños. SEPD. Sevilla. Junio 2011.
  
10. Á G<sup>a</sup>-Manzanares, A. Lucendo, S. González, J. Moreno, Gómez I, Friginal AB, MC Conde. Estado Nutricional, vitamínico y de micronutrientes en adultos con enfermedad celiaca sin clínica típica al diagnóstico. XXV Congreso SENPE. Badajoz. Mayo 2010.
  
11. J. Moreno, Á. G<sup>a</sup>-Manzanares, M. López, J Silva. IR Gómez. Prevalencia de procesos autoinmunes malabsortivos gastrointestinales en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. 52 Congreso SEEN. Salamanca. Mayo 2010.
  
12. Á. García-Manzanares, J Moreno, A. Lucendo, S. González Castillo, I. Gómez García. AB. Friginal Ruiz. M. Gázquez Aranda. Prevalencia de osteoporosis y posibles factores relacionados en la población celiaca adulta paucisintomática al diagnóstico. **Comunicación oral** en el 52 Congreso SEEN. Salamanca. Mayo 2010.
  
13. AJ. Lucendo, Á. García-Manzanares, S. González, D. Guagnozzi, JM Tenias. La Densidad Mineral Ósea en celíacos adultos al diagnóstico se relaciona con el grado de lesión histológica duodenal. Un estudio prospectivo en 25 casos. **Comunicación Oral**. SEPD. Santiago de Compostela. Junio 2010.
  
14. J. Castellanos, A. Garcia-Manzanares, A. Lucendo, M. Galindo, J Moreno, S González, JM Tenias, M Franco. Características de los nuevos diagnósticos de enfermedad celiaca en los adultos en el siglo XXI. Congreso SEMI Oviedo Noviembre de 2010.
  
15. Á. García-Manzanares, AJ. Lucendo, J. Silva, AB. Friginal, T. Angueira, JM. Tenías. Enfermedad Celíaca y osteoporosis: ¿qué pieza nos falta para entender el puzzle?. II Congreso Nacional SEEC Tenerife. Noviembre de 2010.
  
16. A. Lucendo, Á. García-Manzanares, S. González, T. Angueira, D. Guagnozzi, JM. Tenias. El grado de lesión histológica duodenal se relaciona con la densidad mineral ósea de los celíacos adultos. Un estudio prospectivo. II Congreso Nacional SEEC Tenerife. Noviembre de 2010.

17.     Á García-Manzanares, J. Silva, S. González, AB. Friginal, J. Moreno, T. Angueria, D. Guagnozzi, AJ. Lucendo. Resultados de un cribado universal de Enfermedad Celíaca en la Enfermedad Tiroidea autoinmune. II Congreso Nacional SEEC Tenerife. Noviembre de 2010.
  
18.     Moreno-Fernández J, García-Manzanares Á, Lucendo AJ, Conde-García MC, González-Castillo S, Fernández-Pedroche M, Palacio-Mures JM, Atanasio-Rincón Á. Evolución de Parámetros nutricionales tras 6 meses de dieta sin gluten en pacientes celíacos adultos. 53 congreso SEEN. Santiago de Compostela Mayo. 2011.
  
19.     García-Manzanares Á, Lucendo AJ, Tenías-Burillo JM, Silva-Fernández J, López M, Gómez-García IR, Gómez-Alfonso FJ. Conde-García MC. Situación nutricional en adultos con enfermedad celíaca al diagnóstico y relación con el grado de afectación duodenal inicial. 53 congreso SEEN. Santiago de Compostela Mayo. 2011.
  
20.     Lucendo AJ, García-Manzanares Á, Arias Á, Guagnozzi D, Rodrigo L. La enfermedad celíaca ya no es una cosa de niños. SEPD. Sevilla. Junio 2011.

# **ANEXO II**

**Relación de tablas incluidas en el texto:**

**Tabla 1.** Complicaciones Asociadas a la Enfermedad Celiaca.

**Tabla 2.** Enfermedades autoinmunes asociadas a la enfermedad celiaca.

**Tabla 3:** Diagnóstico diferencial de la enfermedad celíaca.

**Tabla 4:** Causas secundarias de baja densidad mineral ósea.

**Tabla 5:** Densidad Mineral Ósea en pacientes celiacos previo al inicio de la dieta .

**Tabla 6:** Estudios de riesgo de fractura en celiacos.

**Tabla 7.** Datos demográficos de nuestra serie de pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca en su edad adulta. DM: Diabetes mellitus.

**Tabla 8.** Descriptivo de parámetros nutricionales en pacientes celíacos adultos al diagnóstico.

**Tabla 9.** Parámetros nutricionales en pacientes celíacos adultos al momento del diagnóstico, en relación con estadio de Marsh de lesión mucosa duodenal.

**Tabla 10.** Descriptivo parámetros hormonales en adultos celiacos al momento del diagnóstico relacionado con los estadios Marsh de lesión duodenal.

**Tabla 11.** Parámetros hormonales en adultos celiacos al momento del diagnóstico relacionado con los estadios Marsh de lesión duodenal.

**Tabla 12.** Parámetros de densitometría ósea y marcadores séricos de remodelado óseo en pacientes celíacos adultos al momento del diagnóstico.

**Tabla 13.** Parámetros de densitometría ósea y marcadores séricos de remodelado óseo en pacientes celíacos adultos al momento del diagnóstico, en relación con estadios de Marsh de lesión mucosa duodenal.

**Tabla 14.** Parámetros nutricionales de nuestra serie de pacientes diagnosticados de EC en la edad adulta, relacionados con su densidad mineral ósea.

**Tabla 15.** Parámetros de densitometría ósea y marcadores séricos de remodelado óseo en pacientes celíacos adultos al momento del diagnóstico, en relación con estadios de Marsh de lesión mucosa duodenal.

**Tabla 16.** Situación nutricional al diagnóstico de la enfermedad celiaca y tras 6 y 12 meses de DSG.

**Tabla 17.** Porcentaje de pacientes con parámetros alterados al inicio, 6 y 12 meses de DSG.

**Tabla 18.** Parámetros óseos al diagnóstico de la enfermedad celiaca y tras 12 meses de DSG.

**Relación de figuras incluidas en el texto:**

**Figura 1.** Clasificación de Marsh de las lesiones del intestino delgado en la enfermedad celiaca.

**Figura 2.** Algoritmos en atención primaria y especializada.

**Figura 3.** Distribución de los pacientes en base al haplotipo.

**Figura 4.** Distribución de los pacientes en base al estado óseo inicial.

**Figura 5.** Distribución de los pacientes en base a clasificación de Marsh.

**Figura 6.** Niveles de colesterol y triglicéridos, ambos con diferencias significativas entre pacientes con y sin atrofia vellositaria al diagnóstico.

**Figura 7.** Niveles de IMC y de prealbúmina, ambos con diferencias significativas entre pacientes con y sin atrofia vellositaria al diagnóstico.

**Figura 8:** Representación gráfica de la densidad mineral ósea (DMO) media relacionada con el estadio de Marsh en nuestra cohorte de pacientes adultos diagnosticados de EC.

**Figura 9.** Niveles de hemoglobina y de ácido fólico, con diferencia significativa (hemoglobina) y tendencia (ácido fólico) entre pacientes con masa ósea normal, osteoporosis y osteopenia.

**Figura 10.** Niveles de ferritina, con diferencias significativas entre pacientes con masa ósea normal, osteoporosis y osteopenia.

**Figura 11.** Niveles de prealbúmina, con diferencias significativas entre pacientes con masa ósea normal, osteoporosis y osteopenia.

**Figura 12.** Cambios en los niveles de prealbúmina durante el seguimiento. Los niveles a los 12 meses son significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) a los valores basales.

**Figura 13.** Cambios en los niveles de ácido fólico durante el seguimiento. Los niveles a los 6 y 12 meses son significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) a los valores basales.

**Figura 14.** Cambios en los niveles de 25 OH vitamina D durante el seguimiento. Los niveles a los 12 meses son significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) a los valores basales.

**Figura 15.** Cambios en los niveles de Vitamina A durante el seguimiento. Los niveles a los 12 meses son significativamente inferiores ( $p < 0,05$ ) a los valores basales.